

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KEMORADYOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ HASTALARDA PTEN, EGFR,
HER-2 VE IGF-1R EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr.BERRİN BENLİ YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**KEMORADYOTERAPİ ALAN MİDE KANSERLİ HASTALARDA PTEN, EGFR,
HER-2 VE IGF-1R EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. BERRİN BENLİ YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. MEHMET KOÇ

KONYA, 2014

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve radyasyon onkolojisi eğitiminin her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. Yılmaz TEZCAN, Yrd. Doç. Dr. Meryem AKTAN'a, Patoloji ABD'dan Prof. Dr. Osman YILMAZ ve Öğr. Gör. Dr. Sümeyye KOZACIOĞLU' na ve Anabilim Dalımız'daki diğer tüm arkadaşlarıma, hayatın her anında desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve her zaman destekçim ve hayatın zorluklarını aşabilmemdeki en önemli yardımcıım olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: postoperatif kemoradyoterapi ile tedavi edilen mide kanserli hastalarda, PTEN(phosphatase and tensin homolog), EGFR(epidermal growth factor),HER-2(human EGF receptor2) ve IGF-1R(insülin like growth factor 1receptor)'ın prognostik önemini belirlemek.

Materyal ve Metod: Ocak 2010- Ekim 2013 tarihleri arasında hastane kayıtlarına ulaşılabilen 69 mide kanserli hasta retrospektif olarak incelendi. Parafin emdirilmiş tümör örneklerini içeren preparatlar, immünohistokimyasal olarak PTEN, EGFR, HER-2 ve IGF-1R için boyandı. İstatistiki analiz için SPSS versiyon 16 istatistik programı kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiki olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

Bulgular: 69 hastanın %72.5'i erkek, %27.5'i kadındı. Ortalama yaş 59'du. Hastaların %65.2'si sigara içmişti. Tüm hastalara eş zamanlı ve adjuvan kemoterapi ile beraber 3 boyutlu konformal radyoterapi tekniği ile, günlük 1.8 Gray(Gy) günlük dozlarda, ortalama 45 Gy (45-50.4Gy) radyoterapi uygulandı. Ortalama takip süresi 15.2 aydı. Uzak metastaz 12 hastada gelişti ve, lokal rekürrens hiçbir hastada gözlenmedi. HER-2, EGFR, IGF-1R ve PTEN pozitiflikleri sırası ile %13,%14.5,%33.3ve%65.2 idi. 1,2 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %88, %56 ve %49'du. Perinöral invazyon (p=0.042), cerrahi öncesi albumin seviyesinin 3.5 mg/dL'den az olması (p=0.011) ve EGFR pozitifliği (p=0.008) genel sağkalım üzerine anlamlı oranda negatif olarak etkili bulundu. Çok değişkenli analizlerde, sadece IGF-1R(p=0.033) ve lenf nod tutulumunun (p=0.038) genel sağkalım üzerine kötü prognostik etkisi olduğu bulundu. IGF-1R (p=0.035) ve sigara kullanımının (p=0.033) hastalıksız sağkalım üzerine istatistiki olarak negatif etkisi olduğu gözlemlendi. Çok değişkenli analizlerde ise, IGF-1R(+) liğinin (p=0.039) ve EGFR(+) liğinin (p=0.038) hastalıksız sağkalım üzerine prognoza olumsuz etkiye sahip olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, kemoradyoterapi ile tedavi edilen mide kanserli hastalarda önceden bilinen prognostik faktörlere ilaveten ,IGF-1R, EGFR ve sigara kullanımının prognostik faktörler olarak değerlendirilebileceği önerilmektedir..

Anahtar sözcükler: mide kanseri, prognostik faktörler, EGFR, PTEN, HER-2, IGF-1R.

ABSTRACT

Objective: To determine the prognostic importance of phosphatase and tensin homolog (PTEN), epidermal growth factor (EGFR), human EGF receptor-2 (HER-2) and insulin like growth factor 1 receptor (IGF-1R) in gastric cancer patients treated with postoperative chemo-radiotherapy.

Materials and Methods: Hospital records of 69 gastric carcinoma patients were retrospectively investigated between January 2010 and October 2013. Paraffin-embedded tumor samples were immunohistochemically stained for PTEN, HER-2, EGFR and IGF-1R. For statistical analyses SPSS 16.0 statistical package was used. $P < 0.05$ was accepted statistically significant.

Results: Of the patients, 72.5% were male, and 27.5% were female. Mean age was 59, and 65.2% were smokers. All patients treated with 3-D conformal radiotherapy with the dose of 1.8 Gy per day, to the mean total dose of 45 Gy (45-50.4) with concomitant and adjuvant chemotherapy. Mean follow-up time was 15.2 months. Distant metastasis developed in 12 patients, and no local recurrence was determined. HER-2, EGFR, IGF-1R and PTEN were positive in 13, 14.5, 33.3 and 65.2% patients respectively. One, 2 and 3 year overall survival (OS) rates were 88, 56 and 49%, respectively. Perineural invasion ($P = 0.042$) prechemoradiotherapy albumin level less than 3.5 mg/dL ($P = 0.011$) and EGFR positivity were found to have negative effect on OS ($P = 0.008$). In multivariate analyses, only IGF-1R ($P = 0.033$) and lymph node involvement ($P = 0.038$) were found to have poor prognostic effect on OS. IGF-1R (+) ($p = 0.038$) and history of smoking ($p = 0.035$) were observed to have a statistically significantly negative effect on DFS. In multivariate analyses, IGF-1R positivity ($p = 0.039$) and EGFR (+) ($P = 0.038$) were found to have a positive prognostic effect on disease-free survival.

Conclusion: This preliminary study suggests that IGF-1R, EGFR and cigarette smoking may be used as prognostic factors in addition to the already known prognostic factors in gastric carcinoma patients treated with chemoradiotherapy.

Key words: Gastric cancer, prognostic factors, EGFR, PTEN, HER-2, IGF-1R.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Anatomi	2
2.2.Epidemiyoloji	2
2.3.Risk faktörleri	3
2.4.Tarama yöntemleri	4
2.5.Patoloji	4
2.6.Yayılım Yolları	6
2.7.Klinik Bulgular	6
2.8.Teşhis	7
2.9.Evreleme	7
2.10.Prognoz	11
2.11.Tedavi Yaklaşımlar	12
2.12.HER-2	15
2.13.EGFR	17
2.14.PTEN	18
2.15.IGF-1R	19
3.MATERYAL-METOD	21
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7.KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER

Şekil-1-Tirozin kinaz ailesi	15
Şekil-2-HER-2 ve HER-3'nin heterodimerizasyonu sonucu yolakların aktivasyonu	16
Şekil-3-EGFR'nin Yapısı	17
Şekil-4-EGFR fonksiyonlarının şematik görünümü.....	18
Şekil-5: PTEN'in fonksiyonları	19
Şekil-6-IGF-1R'in fonksiyonları	20
Şekil-7: : EGFR, PTEN, HER2 ve IGF-1R'in pozitiflik yüzdeleri.....	27-28
Şekil-8: HER2'nin boyanması.....	29
Şekil-9:EGFR'nin boyanması.....	29
Şekil-10: :PTEN'in boyanması.....	30
Şekil-11:IGF-1R'in boyanması.....	30
Şekil-12:a-Genel Sağkalım Eğrisi b-Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.....	31-32
Şekil-13:Genel sağ kalımı etkileyen faktörler.....	33-34
Şekil-14:a)IGF-1R ve hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	35
b)sigara kullanımı ve hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	35

TABLULAR

Tablo-1: Mide kanserlerinde TNM sınıflaması	8
Tablo-2: Mide kanserlerinde AJCC evrelemesi	9
Tablo-3: Japon evrelemesinde sınıflamalar	9
Tablo-4: Japon mide evrelemesi	10
Tablo-5: Lenf nodu yerleşimine göre diseksiyon sınıflaması	13
Tablo-6: Hasta karakteristikleri.....	23
Tablo-7 : Hasta karakteristikleri.....	24
Tablo-8: :Evrelemeye göre hasta dağılımı.....	25
Tablo-9: Radyoterapi özelliklerine göre hasta dağılımı.....	26
Tablo-10: Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	34
Tablo-11: Hastalıksız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	36

KISALTMALAR

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

HER-2: Human EGF receptor 2

PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog

IGF-1R: İnsulin-like Growth Factor Type-1 Receptor

WHO: World Health Organisation

CEA: Carsino Embryonic Antigen

AJCC: American Joint Comittee Cancer

IMRT: İntensity Modulated Radiation Therapy

IRS: İmmun reaktif skor

TNM: Tümör Nod Metastaz

KC: Karaciğer

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

SCC: Skuamöz cell carcinoma

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaklaşık bir milyon yeni vaka ile mide kanseri, dünyada en sık görülen 4. kanser tipidir.(%7.8). Vakaların %70 den fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve yarısı da Doğu Asya'da görülmektedir. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde mide kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği kayıt sistem verilerine göre, 2004-2006 yıllarında Türkiye'de tanı alan 69147 kanser hastasının 3778'nin mide kanserli olduğu bildirilmiştir.

Mide kanserleri genellikle tanı anında ileri evrelerde olup, 5 yıllık sağkalım oranlarının %20'ler civarında olması; yeni ve daha etkin tedavilerin uygulanmasını gerekli kılmaktadır. (Gunderson, 2012)Yapılan çalışmalar ile prognostik faktörler araştırılmakta ve tedaviye dirençli, sağkalımın düşük olduğu gruplar bulunmaya çalışılmaktadır. Bu grupların etkin tedavilerden daha fazla fayda göreceği düşünülmektedir. Bu yeni prognostik faktörlerden bazıları; EGFR, HER-2, PTEN ve IGF-1R'dır.

Son yıllarda genetik ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerle beraber yeni yöntemler gelişmeye başlamıştır. Yapılan sınırlı sayıda hasta çalışmalarında EGFR, HER-2, PTEN ve IGF-1R ekspresyonunun mide kanserinde kötü prognoz ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Ancak ülkemizde bu konuda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Cins, yaş ve ırk gibi faktörler sonucu etkilediği için, bu çalışmaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda EGFR, HER-2, PTEN ve IGF-1R ekspresyonlarının, mide kanserlerindeki yeni tedavi stratejilerinin belirlenebilmesinde prognostik bir faktör olarak katkılarının bulunup bulunmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Bu bilgiler ışığında; hasta sağlığına ve ülke ekonomisine büyük yük getiren bir hastalığın tedavi ve seyrinde yeni stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğinin büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Ülkemizdeki hastalardan elde edilen verilere göre; daha etkin tedaviler (radyosensitif tedaviler) planlanarak, hastalarımıza daha uzun ve hayat kalitelerinin yüksek olduğu bir yaşam sunulması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

Mide gastroözefagial bileşkede başlayıp pilorda sonlanan bir organdır. Büyük kurvatur midenin sol ve konveks sınırını, küçük kurvatur sağ ve konkav sınırını oluşturur. Dört parçaya ayrılır: kardia, fundus, gövde ve antrum. Histolojik olarak mide duvarı 5 katmandan oluşur: mukoza, submukoza, muskuler tabaka, subseroza ve seroza. Periton ile kaplıdır. Karaciğerin sol lobu, dalak, sol böbrek üstü bezi, sol böbreğin üst parçası, pankreas, transvers kolon ve büyük kan damarları ile komşuluk gösterir.

Midenin anatomik varyasyonları çok olmakla beraber genel olarak kanlanması şöyledir: Mide kanlanmasını çölyak trunkus sağlar. Çölyak arterin 3 kısmı vardır. Sol gastrik arter, midenin sağ üst kısmını besler. Ana hepatik arterden dallanan sağ gastrik arter, midenin sağ alt bölgesini besler. Sol gastroepiploik arter, büyük kurvaturun alt kısmını beslerken, splenik arterden kaynaklanan sol arter büyük kurvaturun üst kısmını besler. Kısa arterler ise fundusu besler. Çölyak trunkus %75 oranında torakal onikinci vertebra düzeyinde , %25 oranında lomber birinci vertebra düzeyinde bulunur.

Lenfatikler arterlere eşlik eder. Pek çok lenfatik çölyak lenf nodu istasyonuna drene olur. Diğer lenfatik istasyonlar ise splenik, suprapankreatik, porta hepatis ve gastroduodenal bölgeleri içermektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasında akciğer, meme, kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada yer almaktadır(Lu JJ, 2012) Kansere bağlı görülen ölümlerin ikinci en yaygın sebebidir. Tüm kanserlere bağlı ölümler içerisinde mide kanserleri %12'lik bir yüzdeye sahiptir. Son 60 yıl içinde görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. Vakaların %70'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve yarısı da Doğu Asya'da görülmektedir.

Mide kanseri en sık 60-80 yaş arasında görülmektedir. Kırk yaşından önce görülmesi nadirdir. Kardia dışındaki mide kanserlerinde erkek: kadın oranı 2: 1 dir. Zenci nüfusta, düşük sosyoekonomik grupta ve gelişmekte olan ülkelerde insidansları daha yüksektir.(Halperin EC ve ark, 2008) Kardia tümörlerinde ise erkek: kadın oranı 5:1 dir. Distal yerleşimli tümörlerde insidans düşerken, kardia ve gastroözefagial bileşke kanserlerinin insidansı giderek artmaktadır. Bu artışın kesin sebebi bilinmemekle beraber; diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve buna bağlı obezite ve reflünün artması, sigara içiciliğinin artması insidansın artmasında suçlanmaktadır.

2.3.Risk Faktörleri

Mide kanserlerinin meydana gelmesinde çevresel yatkınlık, genetik yatkınlık ve Helikobakter pylori enfeksiyonu üç ana faktör olarak bahsedilmektedir.

H.pylori ile mide kanseri arasındaki ilişki yaklaşık 20 yıl önce ortaya konmuş ve H.pylori serolojisi pozitif olan kişilerde mide kanseri gelişme riskinin 3-6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Parsonnet ve ark, 1991). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından H.pylori grup 1karsinojen olarak kabul edilmiştir (Kreys GJ, 2010). H.pylorinin kanser yapma mekanizması tam olarak bilinmese de; midede düşük asidik bir ortam oluşturarak kronik atrofik gastrit sıklığını artırdığı, böylece metaplazi ve displazi oluşma şansını artırdığı düşünülmektedir.

Mide kanserinin Doğu Asya ülkelerinde fazla görülmesinde altta yatan temel neden beslenme alışkanlıklarıdır. Diyetle en çok suçlananlar tuzlu, salamura ve tütülenmiş gıdalardır. Sodyum ve nitrat bileşikler mide kanseri gelişiminde önemli ajanlardır. Mide kanserlerindeki tüm risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Helikobakter pylori enfeksiyonu
- Diyet
- Sigara(risk 1.5-3 kat artar)
- Yaş
- İrk
- Düşük sosyoekonomik durum
- Radyasyon maruziyeti
- Gastrik ülserler için yapılan cerrahiler
- Genetik faktörler
- Hereditör non polipozis kolon kanser sendromu (HNPCC)
- A kan grubu
- Peutz-Jeghers sendromu
- Pernisiyöz anemi
- Li Fraumeni Sendromu
- Gen mutasyonları (p53, c-met, E-cadherin gen, bcl-2 ve erb-b2)
- Prekürsör lezyonlar
- Adenomatöz gastrik polip
- Kronik atrofik gastrik
- Displazi
- İntestinal metaplazi
- Menetrier hastalığı

2.4.Tarama Yöntemleri

Gelişen endoskopik cerrahi yöntemler ile kür oranının artması; mide kanserlerinde erken tanı ve tedavinin prognostik önemini göstermektedir.1955’li yıllarda Japonya’da erken evre mide kanseri oranları %3.8’lerde iken, tarama yöntemleri ile 1966’larda bu oran %35’lere ulaşmıştır. Tarama yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağkalım tüm dünyada %21 iken, Japonya’da %53 civarındadır (Gunderson L,2012).

Tarama yöntemi olarak endoskopi tercih edilmelidir. Bu konudaki en önemli problem; hangi hasta grubunun taranması gerektiğidir. Tarama için en önemli sorun maliyettir. Tarama, yüksek insidansı olan ülkelerde maliyet-etkin olsa da; insidansı düşük olan ülkelerde durum farklıdır. Yüksek risk gruplarını bularak, bu grupları taramak; tarama programlarının yaygınlaşması için çok önemlidir.

2.5.Patoloji

Mide kanserlerinin %90-95’i adenokarsinomlardır (Lu JJ, 2008). Diğer histolojiler; lenfoma, leiomyosarkom, karsinoid, adenoakantom ve skuamöz hücreli karsinomdur. Klinikte en fazla kullanılan 2 sınıflama sistemi şöyledir:

2.5.1.Lauren Sınıflaması:

1965’te Lauren, mide kanserlerini mikroskopik özelliklerine göre, intestinal ve diffuz tip olarak ikiye ayırmıştır.

İntestinal tip; daha sık olarak erkeklerde ve yaşlılarda görülmektedir. Sıklıkla gövdede ve distal midede görülür. H. Pylori enfeksiyonu ve prekanseröz lezyonlarla ilgilidir. Hepatik metastaza eğilimi vardır. İyi prognozla ilişkilidir. Mide kanserinin endemik olduğu bölgelerde siktir.

Diffuz tip; kadınlarda ve gençlerde daha sık görülmektedir. Sıklıkla proksimal mide de görülür. Herediter faktörlerle ilgilidir. Prekanseröz lezyonların rolü yoktur. Peritonal metastaza eğilimlidir ve kötü prognozla ilişkilidir. Makroskopik olarak irregüller kenarları yüksek, kabartılı, kraterler şeklinde görülür. Bazen bu tip, mukozayı düzleştirerek, mide duvarının enduratif olarak kalınlaşmasına neden olur (Linitis plastika).

2.5.2.Borrman Sınıflaması:

Kanserin makroskopik görünümü esasa alınarak yapılan sınıflamadır.

Tip I (polipoid)

Tip II (yükselmiş sınırlarla çevrili ülseratif lezyon)

Tip III (mide duvar invazyonu yapan ülseratif lezyon)

Tip IV (diffuz infiltratif-linitis plastika)

Tip V (sınıflandırılmayan)

2.5.3. WHO sınıflaması

WHO sınıflaması morfolojik özelliklere dayanmaktadır. Beş ana grupta incelenir:

1. Adenokarsinom
2. Adenoskuamöz hücreli karsinom
3. Skuamöz hücreli karsinom
4. Andiferansiye karsinom
5. Sınıflandırılmayan karsinom

Adenokarsinomlarda büyüme paternlerine göre dört alt grupta incelenirler:

1. Papiller karsinom
2. Tübüler karsinom
3. Müsinöz karsinom
4. Taşlı yüzük hücreli karsinom

Eğer farklı histolojiler bir arada ise, baskın olan komponente göre sınıflama yapılmaktadır. Tübüler karsinomlar iyi tanımlanmış glandüler lümenler içerirler. Papiller karsinomlar ise, ekzofitik, silindirik, uzun ve konnektif dokusu ile desteklenen lezyonlardan oluşurlar. Müsinöz karsinomlarda ise, bol miktarda ekstraselüler müsin birikimi bulunur. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda desmoplazi ve yaygın infiltrasyon alanları gözlenebilir. Bazı taşlı yüzük formları intramural yayılım ile mukoza tutulumu olmaksızın linitis plastika oluşturabilirler.

2.6.Yayılım Yolları

Mide kanserlerinde metastazlar; lokal, bölgesel lenf nodları ve hematojen yolla olur.

Lokal yayılım: Mide anatomik olarak diğer organ ve yapılar ile çevrili olup, gastrik duvarı aşan lezyonlar direk olarak çevre organ ve yapılara invaze olabilirler. Karaciğer, duodenum, pankreas, transvers kolon, omentum, diyafram, süperior mezenterik arter ve çöliak damarların direk tutulumu olabilir. Proksimal tümörler özefagusa yayılabilir.

Bölgesel lenf nodu metastazı: Lenf nodu tutulumu teşhis anında %80 vakada görülmektedir. Mide duvarında submukoza ve subseroza tabakaları arasında, çok sayıda lenfatik ağ bulunmaktadır. Submukozal lenfatik ağ özefagusla, subserozal lenfatik ağ ise duodenum aracılığı ile hem distal hem de proksimal yönde tümör yayılımına neden olurlar. Lenf nodu tutulumu primer hastalığın kaynaklandığı bölgeye bağlıdır. Proksimal tümörler aşağı paraözefagial lenf nodlarına, gövde tümörleri tüm nodlara ve distal mide tümörleri periduodenal ve porta hepatic nodlara yayılım gösterir.

Hematojen yayılım: Teşhiste %30 vaka da uzak metastaz görülür. Hematojen yayılımın en yaygın şekli, karaciğere portal ven yayılım yolu iledir (%30).

Peritoneal yayılım: Mide periton ile kaplı olduğu için, peritoneal yayılım ancak seroza tutulumu olduğunda görülebilir. Peritoneal yayılım çevre organ ve ligamentler tarafından sınırlandırılabilirse de genellikle yaygın olarak görülür.

2.7. Klinik Bulgular

Mide kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir veya nonspesifik semptomlara neden olurlar. Karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık erken evredeki en yaygın semptomlardır. Dispeptik yakınmalar, bulantı, kusma, yemekten sonra huzursuzluk, ishal, kabızlık, disfaji ve kanama olabilir.

Metastatik hastalarda pozitif fizik muayene bulguları tespit edilebilir. Supra klaviküler lenf nodu (Virchow nodu), rektal muayenede ele gelen kitle (Blummer shelf), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), ele gelen overde kitle (Krukenberg tümörü) ve karaciğer metastazlarında hepatomegali fizik muayene de karşımıza çıkan lezyonlardır (Gunderson L,2012).

2.8. Teşhis

Endoskopi günümüzde ilk tercih edilen yöntemdir. Endoskopiler ekzofitik lezyonlarda direk olarak tümörü göstererek, tanı için biopsi alınmasına imkan sağlarlar.

Tanı için kullanılan diğer bir yöntem endoskopik ultrasonografidir (EUS)(Gunderson L, 2012). EUS tümör invazyonun göstererek rezeksiyon için değerli bilgiler verebilir. T evresi ile ilgili doğruluk oranı %77-93 iken, N evresi için doğruluk oranı %65-90'dır. Proksimal ve distal tümörleri daha iyi gösterirken, antral tümörleri göstermekte daha az yararlıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) hastalığın mide dışı yayılımlarını, karaciğer, akciğer metastazı gibi uzak organ yayılımlarını göstermesi açısından önemlidir. Ancak BT peritoneal yayılımı göstermekte yetersizdir. T evresi için doğruluk oranı ise %43-70'dir.

Tanısal laparoskopi primer tümörün, karaciğer metastazlarının ve peritoneal implantların görülmesine ve tanı için biopsi alınmasına imkan sağlar. Böylece küratif cerrahi yapılacak hasta grubunun doğru olarak seçilmesini sağlar. Ancak invaziv bir yöntem olması ve anestezi altında yapılabilmesi hastalara laparoskopi yapılmasını zorlaştırmaktadır. PET-BT, preoperatif evreleme ve uzak metastazların tespiti için yapılabilir. Ancak, münöz ve diffuz tümörlerde yanlış negatif sonuçlar vererek hastaların yanlış evrelemesine neden olabilir.

Tanıda tümör belirteçlerinin yeri sınırlıdır. CEA, CA 125, CA19-9 ve CA72-4 hastaların %44'ünde yükselebilir. Ancak sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

2.9. Evreleme

Mide kanserinde iki evreleme sistemi kullanılmaktadır.

2.9.1. AJCC TNM evrelemesi

Ülkemiz dahil tüm batı ülkelerinde ve Amerika'da kullanılan 7. AJCC (American Joint Committee on Cancer) evrelemesi tablo 1-2 de gösterilmiştir.

Tablo-1:Mide kanserlerinde TNM sınıflaması

Primer tümör:

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0:Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma insitu: lamina propria invazyonu olmaksızın intraepitelyal tümör

T1a:Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze

T1b:Tümör submukozaya invaze

T2:Tümör muskularis propriaya invaze

T3:Tümör visseral periton ve ya çevre yapılarına invazyon yapmaksızın subserozal bağ dokusuna invaze

T4a:Tümör serozaya invaze (visseral periton)

T4b:Tümör komşu organlar invaze

Bölgesel Lenf Nodu:

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-2 lenf nodunda metastaz

N2: 3-6 lenf nodunda metastaz

N3a: 7-15 lenf nodunda metastaz

N3b: 16 dan fazla lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz:

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo-2: Mide kanserlerinde 7. AJCC evrelemesi

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	IA	IB	IIA	IIB	IIIB
N1	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
N2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
N3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC
M1	IV	IV	IV	IV	IV

2.9.2. Japon Evreleme Sistemi

Evreleme sistemlerinden ikincisi anatomik tutulumuna (özellikle lenf nodu tutulumu) göre oluşturulan Japon evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi Uzakdoğu Asya ülkeleri dışında çok fazla kullanılmamaktadır (Lu JJ,2008).

Tablo-3: Japon evrelemesinde sınıflamalar

S0: Seroza invazyonu yok

S1: Seroza invazyonu şüpheli

S2: Seroza invazyonu var

N1: Perigastrik lenf nodları

N2: Sol gastrik arter, common hepatic arter, splenik arter etrafındaki lenf nodları ve çöliak lenf nodları

N3: Hepatoduodenal ligament, pankreas komşuluğundaki ve mezenter kökü çevresindeki lenf nodları

N4: Periaortik ve orta kolik lenf nodları

P0: Peritoneal metastaz yok

P1: Komşu peritoneal metastaz

P2: Uzak peritonda bir iki adet metastaz

P3: Uzak peritonda pek çok sayıda metastaz

H0: KC metastazı yok

H1: Bir loba sınırlı KC metastazı

H2: Birkaç adet bilateral KC metastazı

H3: Pek çok adet bilateral KC metastazı

Evre	S (seroza)	N (nod)	P (periton)	H(karaciğer metastazı)
I	0	0	0	0
II	1	0-1	0	0
III	2	0-2	0	0
IV	3	3-4	1-3	1-3

Tablo-4: Japon mide evrelemesi

Rezidüel Hastalık: R durumu

İlk kez 1994'te tanımlanan R statusu, operasyon sonrası hastanın tümör durumunu belirlemek için rezeke edilen spesmenin patolojik değerlendirilmesidir.

R0: Mikroskopik sınırın tümörsüz olduğunu, gross veya mikroskopik hastalığın kalmadığını gösterir.

R1: Tüm gross tümörün çıkarıldığını ancak mikroskopik sınırın pozitif olduğunu gösterir.

R2: Gross rezidü hastalığın kaldığını gösterir.

Uzun sağkalım sadece mide kanseri nedeni ile R0 rezeksiyon uygulananlardasöz konusudur.

2.10. Prognoz

En önemli prognostik faktör, tümörün yaygınlığıdır. Pek çok çalışma tümörün invazyon derinliğinin ve lenf nodu tutulumunun olmasının önemli prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Lenf nodu tutulumu olmayan T1 tümörlerde sağkalım %85-90 olmasına karşın seroza veya çevre doku invazyonu ile sağkalım önemli ölçüde azalmaktadır.

Tutulu lenf nodu sayısı, lenf nodunun yerleştiği yerde prognostik olarak önemlidir. Lenf nodu ile ilgili bir diğer önemli prognostik faktör de metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranıdır. Pek çok çalışmada, bu oran farklı olarak bulunmuştur. %20, %23, %30, %50 oranları yaygın olarak kullanılmaktadır.

İleri yaş, %10'dan fazla kilo kaybı, yaygın ve intestinal histoloji, yüksek gradlı ve ya undiferansiye tümörler, lenfovasküler invazyon, postoperatif CEA ve CA19-9 düzeyleride kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Tümör boyutu tartışmalı olup; tümör boyutunun prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Tümörün yerleşim yeri bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Proksimal yerleşimli tümörlerde prognoz daha kötüdür. Proksimal yerleşimli tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %10 iken distal yerleşimli tümörlerde bu oran %25'tir.

Diffuz tip intestinal tipe göre, daha kötü prognozludur. Borrmann tip 1 ve 2 tümörler, tip 4 ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranları nispeten daha iyi bulunmuş.

Geçtiğimiz yıllarda diğer solid tümörlerde olduğu gibi mide kanserlerinde de genetik faktörler ve moleküler patolojinin prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Genetik ve fenotipik değişiklikler daha fazla terapotik yaklaşımlara ve klinik sonuçların daha doğru tahmin edilmesine yol açar. P53 geninin inaktivasyonu kritik bir rol oynar. P53 fonksiyon kaybı malignensi gelişimi, KT ve RT nin etkinliğinde rol alır. CD44, telomeraz reaktivasyonu, MLH1 ve MLH2 gibi genlerin disfonksiyonu, ERBB2, BCL2 ve MET gibi proto-

onkogenlerin overekspresyonu prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki gibi yeni biyolojik belirteçlerle de ilgili pek çok çalışma devam etmektedir.

2.11. Tedavi Yaklaşımları

Mide kanserlerinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan tedavi seçenekleridir.

2.11.1. Cerrahi

Cerrahi rezeke edilebilen mide kanserlerinde ana tedavi yoludur. Total gastrektomi veya subtotal gastrektomi tümörün lokalizasyonu ve yaygınlığına göre uygulanabilir. Subtotal gastrektomi, distal mide ve gövdeye lokalize hastalarda uygulanabilir.

Tek başına cerrahi rezeksiyon, nod tutulumu olmayan mukoza veya submukozaya sınırlı hastalarda küratif bir tedavidir (Tis ve ya T1N0M0). Endoskopik olarak yapılan rezeksiyonlar küratif tedavi için bu evrelerde yeterli sayılmaktadır. Düşük riskli hastalarda, adjuvan tedavi genellikle önerilmemektedir. Nod negatif T1 tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'dan fazladır.

Mide kanserlerinde Tivresi ile lenf nodu sayısı ve lokalizasyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Sadece mukoza tutulumu olanlarda %5'den az lenf nodu tutulma riski varken, submukoza da %20, muskularis propriada %40, subseroza ve seroza tutulumunda %70 ve serozayı aşanlarda %90 oranında lenf nodu tutulum riski mevcuttur. Bu nedenle T2-4 olan hastalarda cerrahi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu yapılmakta ve sağkalımı artırmak için çoklu tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Yapılacak cerrahinin tipi, tümör invazyon derinliğine, büyüme paternine, lokalizasyon ve boyutuna göre belirlenmektedir. Orta1/3 yerleşimli tümörlerde total, distal yerleşimli tümörlerde 5 cm'lik negatif cerrahi sınır bırakılabiliyorsa subtotal, bırakılamıyorsa total gastrektomi yapılır.

Lenf nodu diseksiyonu hala tartışmalı bir konudur. Lenf nodu diseksiyonu için tanımlamalar tablo-5 de gösterilmiştir.

N1	D1 Diseksiyon
1.Sağ perikardiyal	
2. Sol perikardiyal	
3.Küçük kurvatur	
4.Büyük kurvatur	
5.Suprapilorik	
6.İnfrapilorik	
N2	D2 Diseksiyon
7.Sol gastrik arter	
8.A.Hepatika kommunis	
9.Çölyak trunkus	
10.Dalak hilusu	
11.A.lienalis	
12.Porta hepatis, Hepatoduodenal ligament	
13.Retropankreatik	
14.Mezenterik	
N3	D3 Diseksiyon
15.A.Kolika media	
16.Paraaortik	

Tablo-5: Lenf nodu yerleşimine göre diseksiyon sınıflaması

Günümüzde Japonya ve diğer Asya ülkeleri ile birlikte pek çok batı ülkesinde D2 diseksiyon standart tedavi olarak kabul edilmektedir. D2 diseksiyonun sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Ancak D2 diseksiyona paraaortik lenf nodu diseksiyonunun rutin eklenmesinin sağkalım üzerinde olumlu katkısı olmadığı gösterilmiştir.

Proksimal büyük kurvatur ve fundus yerleşimli tümörlerde; splenik hilusdaki lenf nodlarının çıkartılması ve dolayısıyla splenektomi gerekmektedir. Diğer organlara direk invazyon varsa veya transmukozal bir yayılım ihtimali varsa, hastanın radikal bir cerrahiye tolere edebilme durumuna göre, bu organların rezeksiyonu yapılabilir.

2.11.2. Operasyon Sonrası Adjuvan Tedaviler

Mide kanserinde adjuvan tedavi kemoterapi, radyoterapi ve kombine kemoradyoterapiyi içerir. Tek başına KT veya RT standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmemektedir.

Postoperatif KRT, opere evre II-IIIB mide kanserli hastalarda endikedir. Intergroup INT-0116 çalışmasında postoperatif KRT uygulanan hastalarda ortalama sağkalım ve 3 yıllık sağkalımın yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada lokal ve bölgesel başarısızlık KRT kolunda azalmıştır (MacDonald ve ark, 2001).

2.11.3. Pre ve Perioperatif Tedaviler

Perioperatif KT, lokal veya lokorejional ileri mide kanserlerinde önerilen tedavi rejimlerinden birisidir. MAGIC çalışması perioperatif tedavinin yararını kanıtlayan bir çalışma olup, bu çalışmada bir gruba sadece cerrahi uygulanırken diğer gruba preoperatif ve postoperatif 3 kür ECF uygulanmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış bulunmuştur. Ek olarak, evrede azalma ve rezektabilitede artış KT ile sağlanmıştır (Cunningham ve ark, 2006).

2.11.4. Radyoterapi Teknikleri ve Tolerans

Mide kanserlerinde, önerilen alanlar primer hastalığın lokalizasyonuna ve lenf nodlarının tutulumuna bağlıdır. Eğer lenf nodu tutulu ise; küçük ve büyük kurvatur, çöliak aks, pankreatikoduodenal, splenik, suprapankreatik, porta hepatis ve paraaortik lenf nodları alana dahil edilmelidir. Genel olarak radyoterapi sahası içerisine, tümör yatağı, anastomoz hattı, midenin geri kalan kısmı ve bölgesel lenf nodları girmektedir.

Üç boyutlu konformal tedavi veya YART mide kanseri tedavisinde kullanılabilir. Bu sayede çevreleyen dokuda doz azaltılırken, hedefte yüksek konformal doz sağlanabilmektedir. 5 FU bazlı KT ile kombine 1.8 Gy fraksiyonlarla 45 Gy total doz RT adjuvan tedavide standart rejimdir. Gross rezidü hastalıkta, boost ile 50-55 Gy e çıkılabilir.

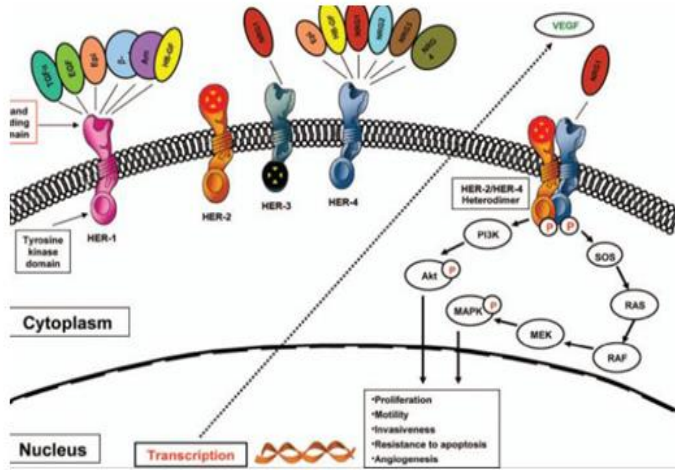
Doz sınırlandıran organlar, spinal kord, karaciğer, distal özefagus ve böbreklerdir.

Gastroözefagial bileşke tümörlerinde, kalp ve mediastende konturlanmalıdır.

2.12.HER-2 (Human epidermal growth factor receptor 2 gene)

HER-2, epidermal büyüme faktör reseptör ailesindedir. İlk olarak 1984’ de tanımlanmış ve 17. Kromozomun 21q kolunda belirlenmiştir. İntrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan ve tip 1 protein kinaz büyüme faktör reseptörlerini de içine alan bir transmembran proteindir.

Büyüme faktörü reseptör yolları, özellikle tirozin kinaz reseptörleri, dokuda proliferasyon ve hücre sağkalımında önemli rol oynarlar ve normal koşullarda sıkı bir şekilde düzenlenirler. HER-2 (EGFR2, erbB2) aynı zamanda EGFR (HER-1,erbB1), HER-3 (erbB3) ve HER-4 (erbB4)’ünde dahil olduğu reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir.(Şekil-1).



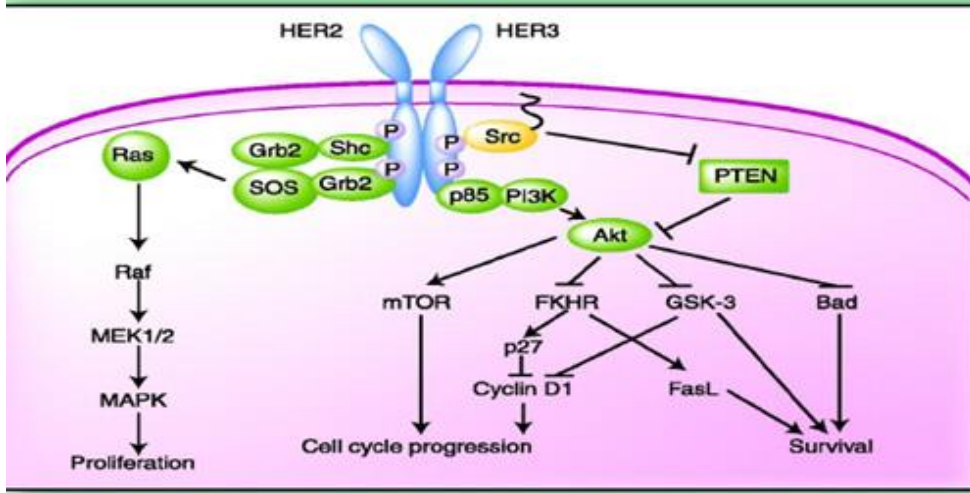
Şekil-1:tirozin kinaz ailesi

3 ana bölümden oluşmaktadır:

- 1.Ekstraselüler ligand bağlayan alan
- 2.Lipofilik transmembran bölgesi
- 3.Tirozin kinaz aktivasyonuna sahip stoplazmik alan

Reseptöre ligandın bağlanması ile konformasyon değişiklikleri ve dimerizasyon olur ve bu intraselüler alanın kinaz aktivitesini aktifler ve yolak çalışmaya başlar. HER-1, HER-3, HER-4 reseptörlerinin ekstraselüler bölgelerine heregulinler olarak adlandırılan ligandların bağlanması homo ve heterodimerizasyona ve kinaz aktivasyonuna yol açar. HER-2 proteini kapalı bir konumda bulunur ve liganda sahip değildir. Fakat HER-1, HER-3 ve HER-4 ile dimerizasyon için tercih edilen bir partnerdir ve bu sayede aktivite gösterir. HER-2 nin heterodimerizasyonu için en önemli partneri HER-3 dür. HER-2/HER-3 heterodimeri en potent mitojenik sinyali uyarır. Hücre proliferasyonunu uyarır, apoptozu

inhibe eder ve bunu MAPK(mitogen-activated protein kinase) ve PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase) aracılığı ile yapar. (şekil-2)



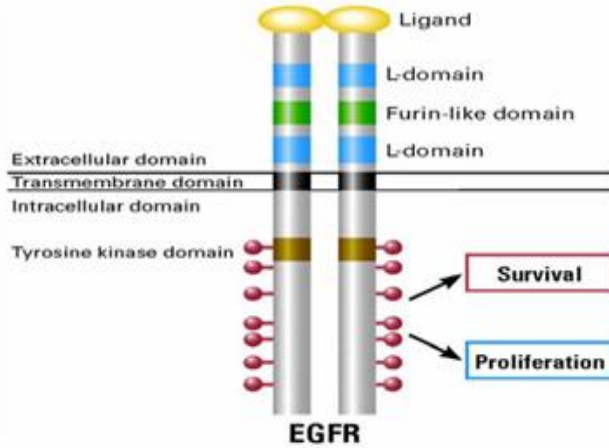
Şekil-2:HER-2 ve HER-3'ün heterodimerizasyonu sonucu yolların aktivasyonu
HER-2 gen amplifikasyonu ve protein aşırı ekspresyonu birbiriyle güçlü bir şekilde korelasyon gösterirler ve bu tür tümörler açık bir şekilde, artmış hücre büyümesi ve proliferasyonu sonucu daha yüksek gradlı olmaya eğilimlidirler. Çeşitli solid tümör tiplerinde HER-2 overekspresyonu bulunmaktadır. HER-2 overekspresyonu özefagogastrik bileşke tümörlerinde %2-45 bulunur. En yaygın olarak mide kanserlerinin intestinal subtipinde görülmektedir. HER-2'nin artmış ekspresyonu, tümör invazyonu, metastaz, kemoterapi direnci ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş. Ancak son çalışmalarda, hasta sağkalımı ile overekspresyon arasında ilişki olmadığı söylenmektedir. Bu konuda çok daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.13. EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)

EGFR, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Epidermal büyüme faktörü 1962’de, EGFR ise 1980’de keşfedilmiştir. Kansere ilişkili bulunan ilk hücre yüzey reseptörü EGFR’dir.

EGFR, kararlılığı sağlayan sistince zengin iki hücre dışı ligand bağlama alanı, bir transmembran alan, zara bitişik kısa bir bölüm ve hücre içi işlevde önemli olan tirozin kinaz alanından ibarettir (şekil-3). EGFR, 7p12 kromozom bölgesinde bulunan ve 28 ekzon içeren EGFR geni tarafından sentezlenen, 1186 aminoasitten oluşan 170 kd ağırlığında transmembran bir glikoproteindir. Reseptörler inaktif monomer şeklinde hücre membranında bulunurken ligand bağlanmasının ardından başka bir EGFR ile (homodimerizasyon) ya da EGFR ailesinden başka bir reseptörle (heterodimerizasyon) dimerize olarak aktive olurlar.

EGFR proteini epitelyal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmekte olup pankreas, mesane, prostat, ovaryum, gliyoma, meme, akciğer, renal, baş boyun kanserleri ve kolorektal kanserler gibi pek çok solid tümörde aşırı ekspresyonu görülmektedir.

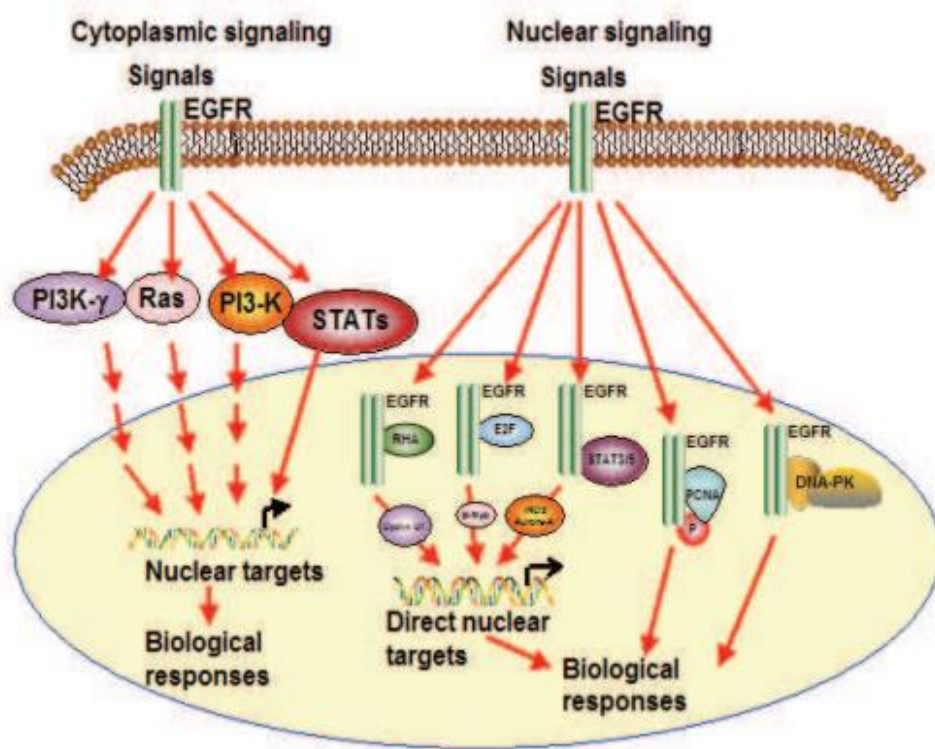


Şekil-3:EGFR ‘nin yapısı

EGFR’i aktive ettiği bilinen ligandlar; EGF, TGF- α , heparin bağlayan EGF benzeri büyüme faktörü, amphiregulin, betacellulin ve epiregülinidir. Ligandın reseptöre bağlanması reseptörün dimerizasyon bölgesinin açığa çıkması ile sonuçlanan bir konformasyonel değişime neden olmaktadır. Dimerizasyon alanının açığa çıkması sonucunda EGFR proteinleri birbirleri ile homodimerizasyona ya da diğer reseptörlerle heterodimerizasyona uğramaktadır. EGFR proteini tercihen HER-2 ile dimerizasyon yapmaktadır. Dimerizasyon, sitoplazmik alt birimde yer alan özgül tirozin aminoasitlerinin

otofosforilasyonunu sağlayan tirozin kinaz (TK) altbirimini aktive etmektedir. Bu fosforillenmiş tirozin aminoasitleri, gen transkripsiyonunu kontrol eden hücresel yolları aktive eden adaptör proteinlerin bağlanması için bağlanma noktaları olarak görev yapmaktadır.

EGFR aracılığı ile aktive olan 3 hücresel yolak tanımlanmıştır. Bu yollar; Ras/Raf/Mitojen activated protein (MAP) kinaz, Jak2/STAT3 ve PI3K/Akt yollarıdır (şekil-4). Bu yolların aktivasyonu hücre proliferasyonu, tümör invazyonu, metastaz, antiapoptotik sinyal iletimi, kemoterapiye direnç, angienez ve hücre bağlantılarının kurulması ile ilgili hücresel aktiviteleri tetiklemektedir

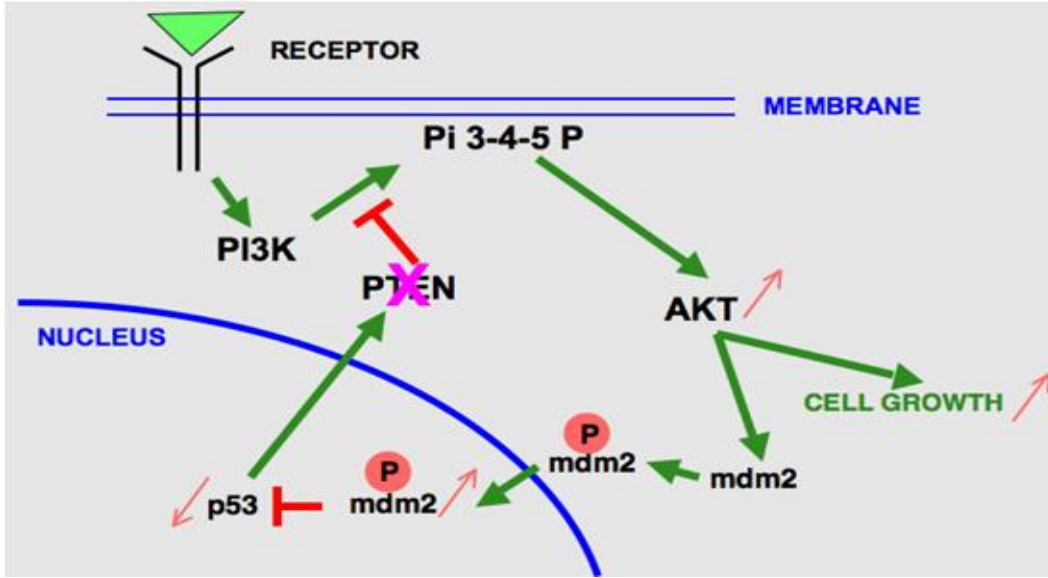


Şekil-4: EGFR fonksiyonlarının şematik görünümü

2.14. PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)

PTEN proteini, hücrelerin canlılığının devam etmesini sağlayan fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K)/Akt yolağının negatif regülatörü olarak görev yapan bir proteindir. Bu proteini kodlayan gen 10q23 kromozom bölgesine lokalizedir. Substratlarındaki tirozin ve serin/treonin aminoasitlerini defosforile eden PTEN proteininin en önemli substratı, PI3K'ın ürünü olan fosfotidil inositol 3 fosfatadır(PIP-3). PTEN protein ekspresyonu kaybının stoplazmada PIP-3 konsantrasyonuna ve buna bağlı olarak Akt aktivitesinin

artmasına neden olduğu gösterilmiştir. PTEN ekspresyon kaybı sonucunda Akt yolağının sürekli aktif olarak çalışması hücrelerin canlı kalmasına ve kontrolsüz çoğalmasına neden olmaktadır (Şekil 5).



Şekil-5: PTEN'in fonksiyonları

Tümör hücrelerinde görülen PTEN ekspresyon kaybının delesyon, heterozigozite kaybı ve promotor metilasyonu gibi farklı mekanizmalar ile sağlanabildiği gösterilmiştir.

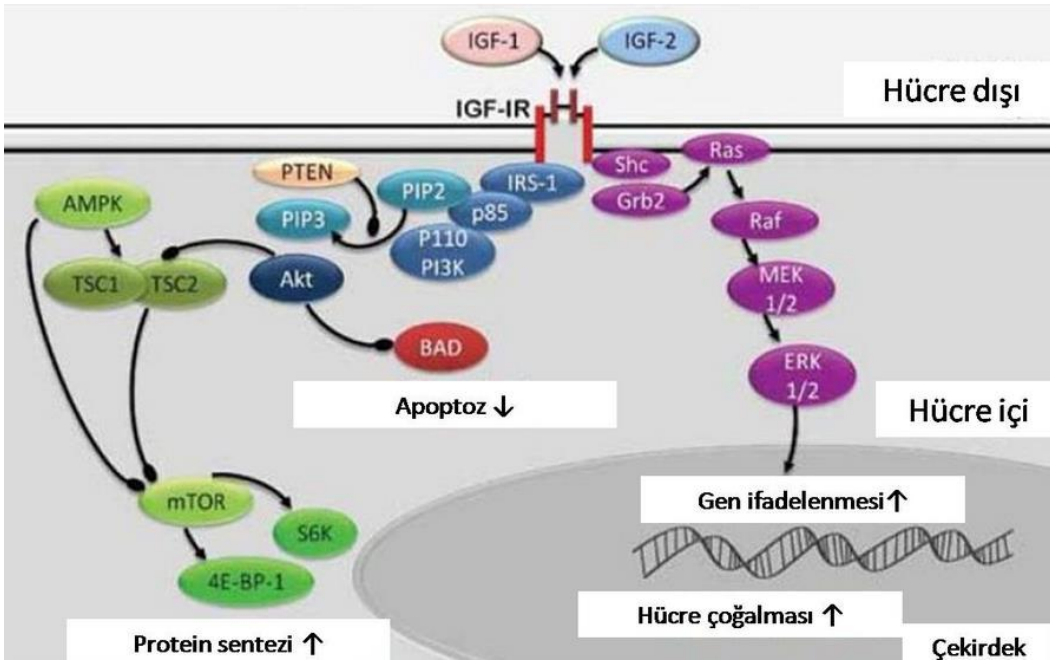
PTEN, apoptoz, migrasyon, metabolizma, transkripsiyon, translasyonu etkiler. Genetik olarak inaktivasyonu, gliyoblastom, endometrial karsinom, cilt, prostat, meme kanseri gibi farklı tür kanserlerde tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda sitoplazmik PTEN kaybı çevre non neoplastik dokuya göre neoplastik dokuda önemli ölçüde sık bulunmuştur.

Sitoplazmik PTEN ekspresyonunun kaybı histolojik evre ile pozitif olarak korele bulunmuş.

2.15. IGF-1R (insülin-like growth factor-1 receptor)

IGF-1 70 aminoasit içeren 3 disülfid bağı ile bağlı yaklaşık 7500 dalton ağırlığında olan bir büyüme faktörüdür. 12. kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır. Aminoasit yapısı %43 oranında insülinin A ve B zincirlerine benzer. Ayrıca 12 aminoasitten oluşan C bölgesi ve 8 aminoasitten oluşan D bölgeleri mevcuttur.

IGF-1 reseptörü, tirozin kinaz büyüme faktör reseptörlerindedir. 400 kDa molekül ağırlıkta ve disülfid köprüsü tarafından 2 α ve 2 β alt ünitelerini bağlayan bir heterodimerden yapılmıştır. Alfa subüniti peptid bağlayan yani IGF lerin bağlandığı bölgedir. Beta subüniti ise otofosforile bir tirozin kinazdır. IGF1 ve IGF 2'nin reseptöre bağlanması ile reseptör otofosforilasyonu oluşur ve MAPK/ERK (extracellüler signal regulated kinase) ve PI3K/Akt1(protein kinase B 1) sinyal yolları aktive olur (Şekil-6) .



Şekil-6: IGF-1R'nin fonksiyonları

IGF-1R, hücre döngüsünün ilerleyişini, hücre farklılaşmasını ve gelişimin kontrol edilmesinde koordine edici bir role sahiptir.

IGF-1R, meme, prostat ve akciğer kanseri gibi bazı kanserlerde etkili olmaktadır.

Antiapoptotik özellikleri kanser hücrelerine, radyoterapi ve kemoterapinin sitotoksik özelliklerine direnç geliştirmesine izin verir.

3. MATERYAL-METOD

01.01.2010-30.10.2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulanan 150 mide kanserli hastadan, küratif cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanan ve patoloji preparatlarına ulaşılabilen 69 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma NEÜ. Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda görüşülmüş ve etik kurul onayı alındı. Hastalarımızın tamamına üç boyutlu konformal radyoterapi uygulandı. Günlük 1.8 Gy doz şeması ile hergün tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon tedavi ile 45-50.4 Gy radyoterapi verildi. Hastalarımızın tümüne eş zamanlı kemoradyoterapi uygulandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından 67 hastaya ait gastrektomi materyalleri ve 2 hastaya ait endoskopik biopsi materyalleri EGFR, HER-2, IGF-1R ve PTEN açısından değerlendirildi.

Preparatların hazırlanması şu şekilde yapıldı: Bu olgulara ait biopsi materyallerinin tamamı %10'luk formaldehit tespiti sonrasında makroskopik olarak örneklenen rutin doku takip işlemine alındı. Hazırlanan parafin bloklardan yapılan 4 mikronluk kesitler hematoksil-eozin (HE) ile boyanarak değerlendirildi. Bu preparatlar yeniden incelenerek tümör derecesini en iyi yansıtan bloklardan immünohistokimyasal boyamalar için kesitler alındı. İmmünohistokimyasal olarak Cerb-B2 (HER-2/neu, ab134182, Rb mAb, Abcam plc. Cambridge, UK.), EGFR (ab39643, Rb pAb, Abcam plc. Cambridge, UK.), PTEN (ab59258, Rb pAb, Abcam plc. Cambridge, UK.) ve IGF-1R (ab40657, Rb pAb, Abcam plc. Cambridge, UK.) kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi:

Ventana ultraview universal DAB Detection kiti (REF 760-500) kullanılmış olup, Ventana Benchmark XD İHK otomatik boyama makinesi kullanıldı.

Boyama derecesinin değerlendirilmesi:

İHK incelemede HER2 için kahverengi sitoplazmik membranöz boyanma olumlu olarak kabul edildi. Boyanma derecesi semikantitatif olarak 4 kategoride yapıldı. Hiç boyanma olmadığında veya boyanan hücre sayısı %10'dan az olduğunda negatif, hücrelerin %10'ndan daha fazlasında belli belirsiz-zayıf boyanma olduğunda (+), hücrelerin %10'ndan daha fazlasında hafif-orta derecede bazolateral membranöz boyanma varlığında (++) , yine hücrelerin %10'ndan fazlasında kuvvetli bazolateral membranöz boyanma olduğunda ise (+++) olarak değerlendirildi.

EGFR ve IGF-1R için immünohistokimyasal incelemede kahverengi sitoplazmik ve membranöz boyanma olumlu olarak kabul edildi. Boyanma derecesi semikantitatif olarak

şu şekilde değerlendirildi.: Hiç boyanan hücre olmadığında (-), boyanan hücre sayısı %10'un altında ise (+), %10-50 arasında ise (++) , %50'den fazlaysa (+++) olarak değerlendirildi.

PTEN için kahverengi nükleer ve sitoplazmik boyanma olumlu olarak kabul edildi. Semikantitatif olarak pozitif boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluklarının çarpımı sonrası elde edilen sonuç immunreaktif skor olarak kaydedildi. Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2(orta yoğunlukta pozitif), 3(kuvvetli pozitif); pozitif boyanma yüzdesi ise 0 (<%5), 1(%5.1-25), 2(%25.1-50), 3(%50.1-75), 4(>%75) olarak derecelendi. Elde edilen değerler temel alınarak IRS 0-2 arası 0, IRS 3-5 arası 1, IRS 6-8 arası 2+, IRS 9-12 arası 3+ olarak kaydedildi. IRS sonucu 0 ve ya 1+ ise PTEN negatif, 2+ ve ya 3+ ise PTEN pozitif olarak değerlendirildi.

Hastaların izlem süreleri yaşayan hastalar için tanı tarihinden son kontrol tarihlerine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise tanı tarihlerinden ölüm tarihlerine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre; hastalısız sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden son kontrol veya ilk başarısızlık (lokal ve /ve ya uzak) tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İstatistik:

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların 50'si erkek (%72.5), 19'u (%27.5) kadındır. Ortalama yaş 59 (34-80) olarak bulunmuştur. Hastaların 45'inde (%65.2) sigara, 21'nde (%30,4) alkol kullanımı bulunmaktadır. Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında; hastaların 19'unda (%27.5) kardias, 22'sinde (%31.9) antrum, 27'sinde (%39.1) korpus ve 1'nde (%1.4) fundus lokalizasyonlarında tümör tespit edilmiştir. Cerrahi yöntem olarak 30 hastaya (%43.5) total, 39 (%56.5) hastaya subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Cerrahi ile radyoterapi arasında geçen süre ortalama 68 gün (34-284 gün) olarak bulunmuştur. Hastaların radyoterapi öncesi albumin değerleri ortalama 3.8 (2.4-3.8) dir. Hastalar ortalama 15.2 ay (2.4-44.6 ay) takip edilmiştir.

Hastaların patolojilerine bakıldığında, 53 hastada (%75.7) adenokarsinom, 16 (%24.3) hastada taşlı yüzük hücreli karsinom tespit edilmiştir. Tümör boyutu ortalama 5.5 cm (1-16 cm), çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 20 (4-52) adet, tutulu lenf nod sayısı ortalama 2 (0-34) adet olarak bulunmuştur. Hastaların 32 (%46.4)'sında lenfovasküler invazyon, 43 (%62.3)'ünde perinöral invazyon olup, bir hastanın patoloji raporunda bu değerler belirtilmemiştir.

Hasta karakteristikleri	medyan(aralık)
Yaş	59(34-80)
Takip süresi	15.2 ay(2.4-44.6ay)
Cerrahi-RT arası süre	68 gün(34-284gün)
Operasyon öncesi albumin	3.8 g/dL(2.4-3.8g/dL)
Tümör boyutu	5.5 cm(1-16cm)
Çıkarılan lenf nod sayısı	20(4-52adet)
Tutulu lenf nod sayısı	2(0-34adet)

Tablo-6: Hasta karakteristikleri

Hasta karakteristikleri	N(%)
Cinsiyet	
Erkek	50(72.5)
Kadın	19(27.5)
Lokalizasyon	
Kardia	19(27.5)
Antrum	22(31.9)
Korpus	27(39.1)
Fundus	1(1.4)
Sigara kullanımı	
Var	45(65.2)
Yok	24(34.8)
Alkol kullanımı	
Var	21(30.4)
Yok	48(69.6)
Perinöral invazyon	
Var	43(62.3)
Yok	26(37.7)
Lenfovasküler invazyon	
Var	32(46.4)
Yok	37(53.6)
Cerrahi yöntem	
Total gastrektomi	30(43.5)
Subtotal gastrektomi	39(56.5)
Patoloji	
Adenokarsinom	53(75.7)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	16(24.3)

Tablo-7: Hasta karakteristikleri

Tanı anında 7'nci AJCC evrelemesine göre hastaların 7'si (%10.1) evre I, 12'si (%17.4) evre II ve 50'si (%72.5) evre III olarak evrelendirilmiştir.

	Evre	N(%)
T EVRE	T1b	3(%4.3)

	T2	8(%11.6)
	T3	6(%8.7)
	T4a	49(%71)
	T4b	3(%4.3)
N EVRE	N0	15(%21.7)
	N1	20(%29)
	N2	13(%18.8)
	N3a	16(%23.2)
	N3b	5(%7.2)
EVRE	EVRE IB	7(%10.1)
	EVRE IIA	3(%4.3)
	EVRE IIB	9(%13)
	EVRE IIIA	18(%26.1)
	EVRE IIIB	15(%21.7)
	EVRE IIIC	17(%24.6)

Tablo-8: Evrelemeye göre hasta dağılımı

69 hastaya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmıştır. 3 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. 68 hasta kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapilerine devam etmiştir.

Hastaların tamamına üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmıştır. Hastalara günlük 1.8 Gy doz şeması ile her gün tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyonda tedavi verilmiştir. Hastaların tedavileri lineer hızlandırıcı cihazda 18 MV foton enerjisi ile üç ve ya dört alan şeklinde yapılmıştır. Hastalardan 47'sine (%68.1) 25 fraksiyonda 45 Gy, 2'sine (%2.9) 28 fraksiyonda 50.4 Gy ve 20'sine (%29) 45Gy sonrası 3fraksiyon boost yapılarak 50.4 Gy uygulanmıştır.

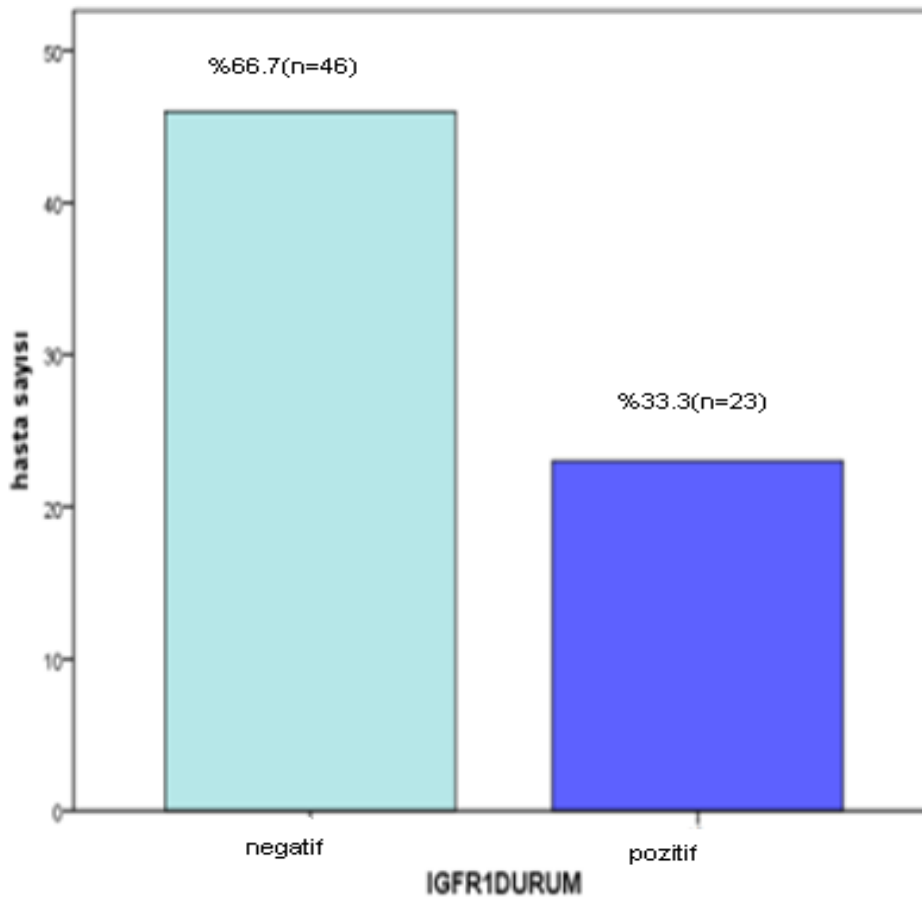
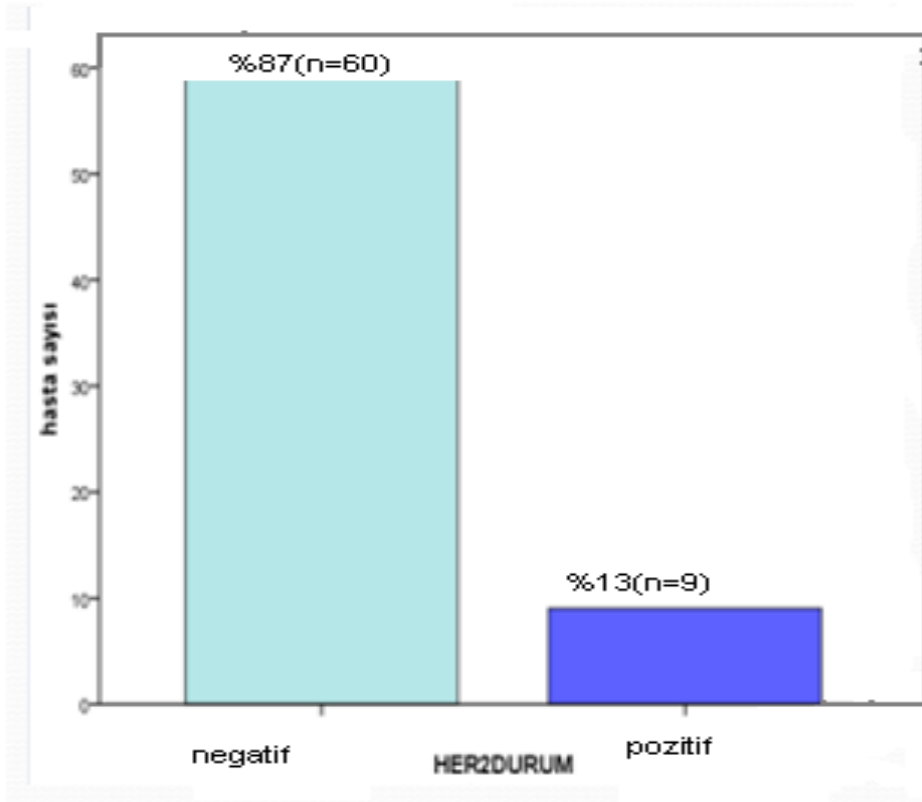
Radyoterapi Özellikleri	N(%)
Radyoterapi Dozu	
4500 Cgy	47(68.1)
5040 cGy	2(2.9)
Boost Durumu	

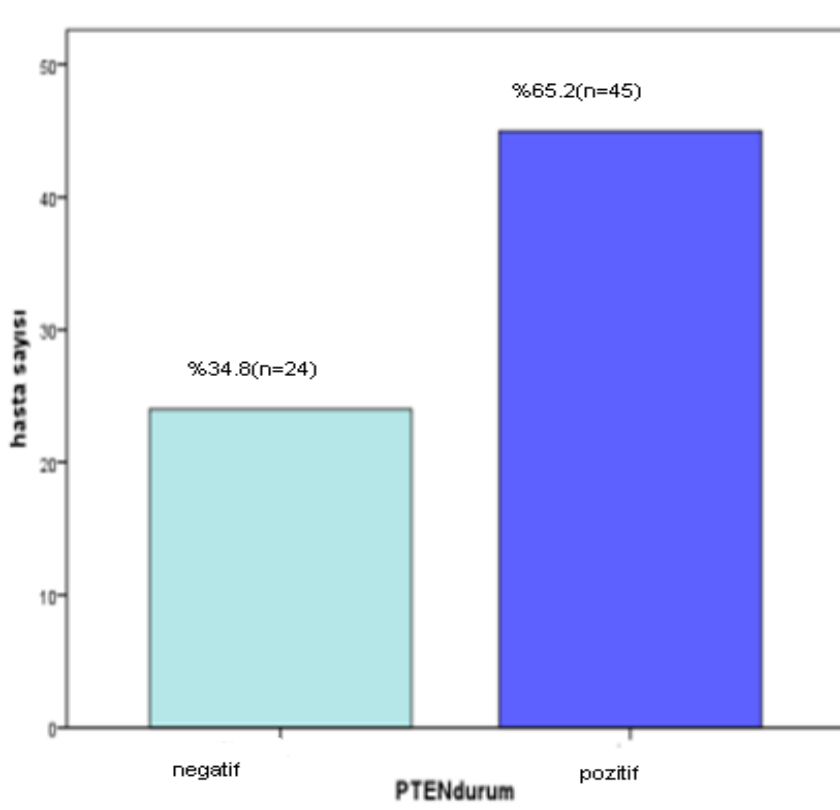
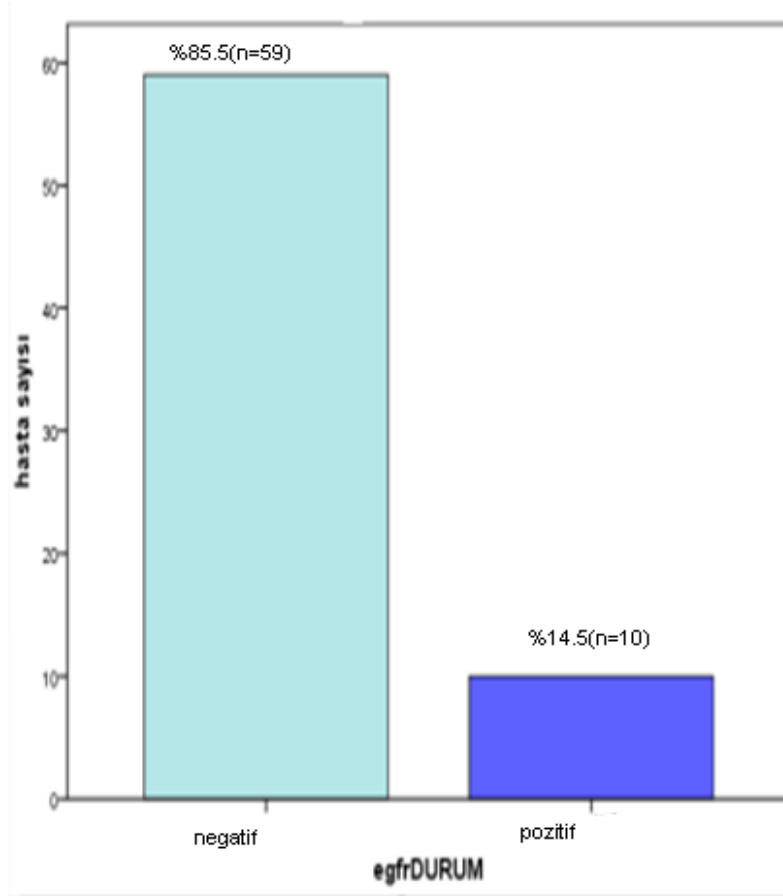
Boost uygulanmayan	49(71)
3 fraksiyon boost	20(29)

Tablo-9: Radyoterapi özelliklerine göre hasta dağılımı

12 hastada takipte metastaz saptanmıştır. Metastaz yerleri; bir hastada akciğer, bir hastada beyin, üç hastada karaciğer, bir hastada skalp, bir hastada kas, dört hastada kemik ve bir hastada da hem kemik hem de akciğer olarak belirlenmiştir. Takiplerde lokal nüks tespit edilmemiştir.

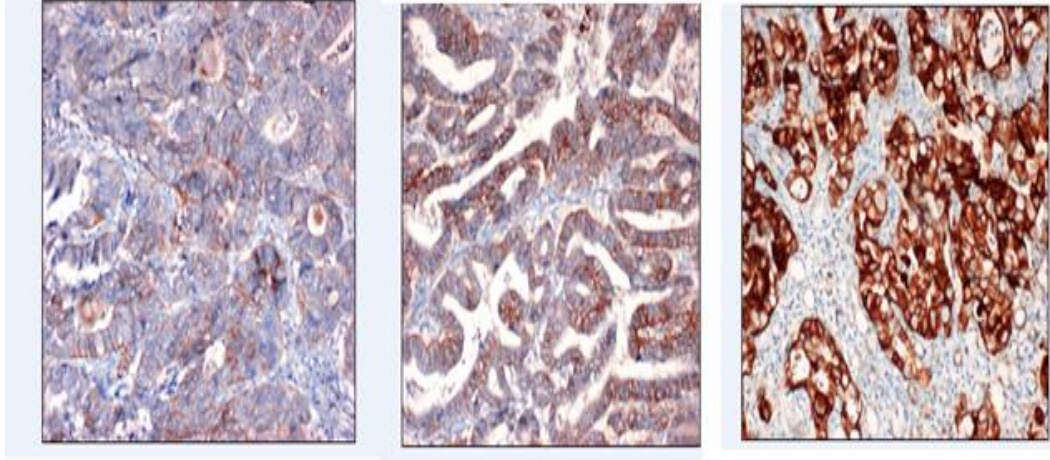
HER-2 hastalarımızın %87 (n=60)'sinde negatif, %13(n=9)'ünde pozitif; EGFR %85.5(n=59)'inde negatif, %14.5(n=10)'inde pozitif; IGF-1R %66.7(n=46)'sinde negatif, %33.3(n=23)'ünde pozitif ve PTEN %34.8 (n=24)'inde negatif, 65.2 (n=45)'nde pozitif olarak bulunmuştur.





Şekil-7: EGFR, PTEN, HER2 ve IGF-1R'nin pozitiflik yüzdeleri

HER 2 'nin boyanmalarına bakıldığında; şekil 8a 'da zayıf, 8b 'de pozitif ve 8c'de kuvvetli boyanmaları gösterilmiştir



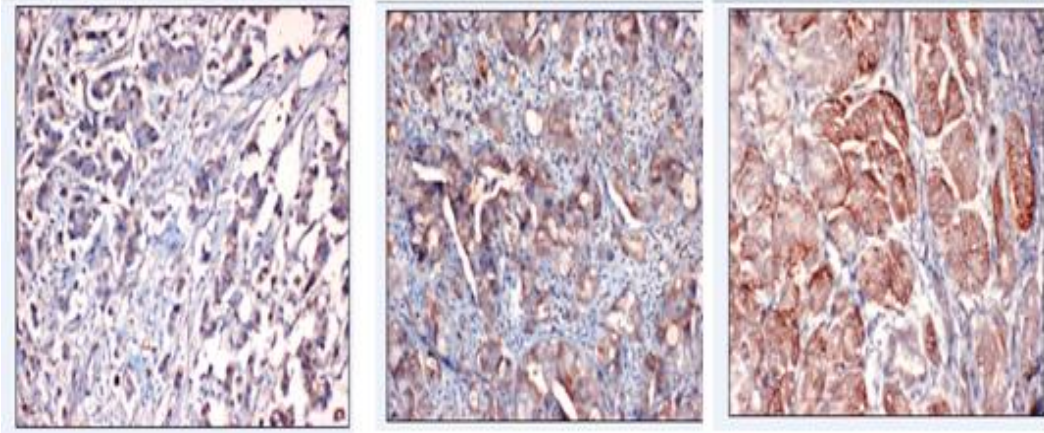
a)HER2, 1+,100X

b)HER2, 2+,100X

c)HER2, 3+,100X

Şekil-8: HER2'nin boyanması

EGFR'nin boyanmasına bakıldığında; şekil 9a' da zayıf, şekil 9b 'de pozitif ve şekil 9c'de kuvvetli pozitif boyanmaları görülmektedir.



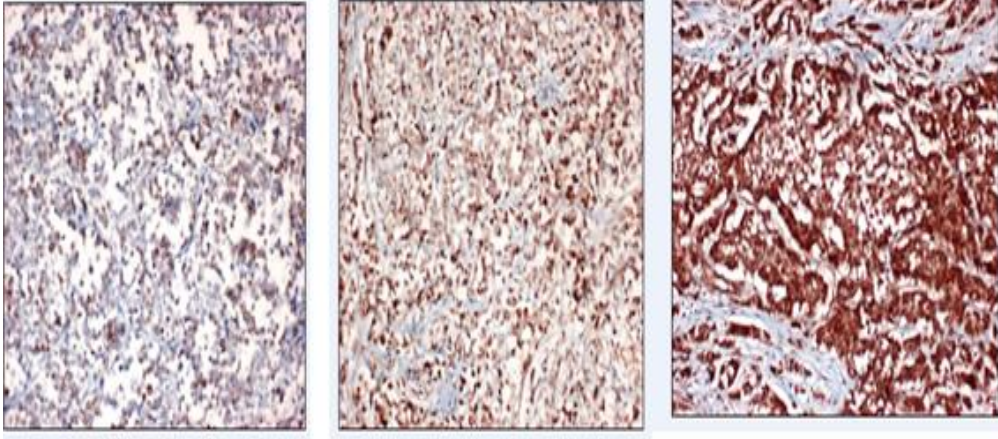
a)EGFR, 1+, 100X

b)EGFR,2+,100X

c)EGFR,3+,100X

Şekil-9: EGFR'nin boyanması

PTEN'in boyanmasına bakıldığında; şekil 10a' da zayıf, şekil 10b 'de pozitif ve şekil 10c'de kuvvetli pozitif boyanmaları görülmektedir.



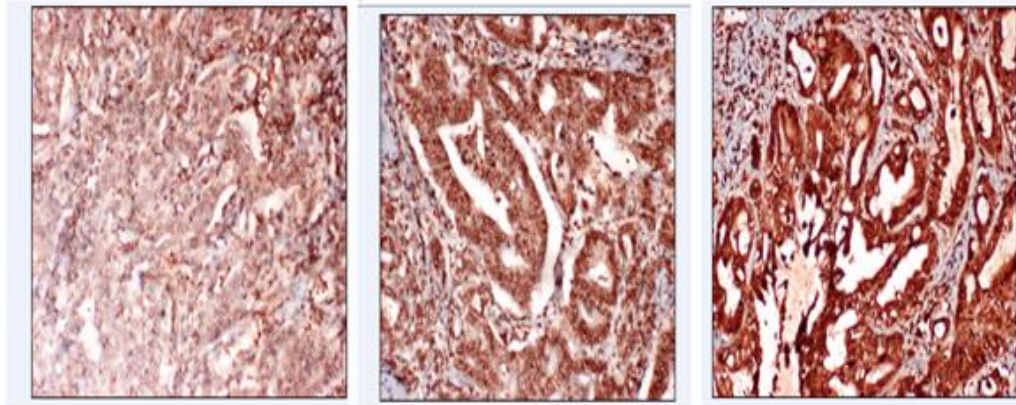
a)PTEN,1+,100X

b)PTEN, 2+, 100X

c)PTEN, 3+, 100X

Şekil-10:PTEN'in boyanması

IGF-1R'in boyanmasına bakıldığında; şekil 11a'da zayıf, şekil 11 b 'de pozitif ve şekil 11c'de kuvvetli pozitif boyanmaları görülmektedir.



a)IGF-1R, 1+,100X

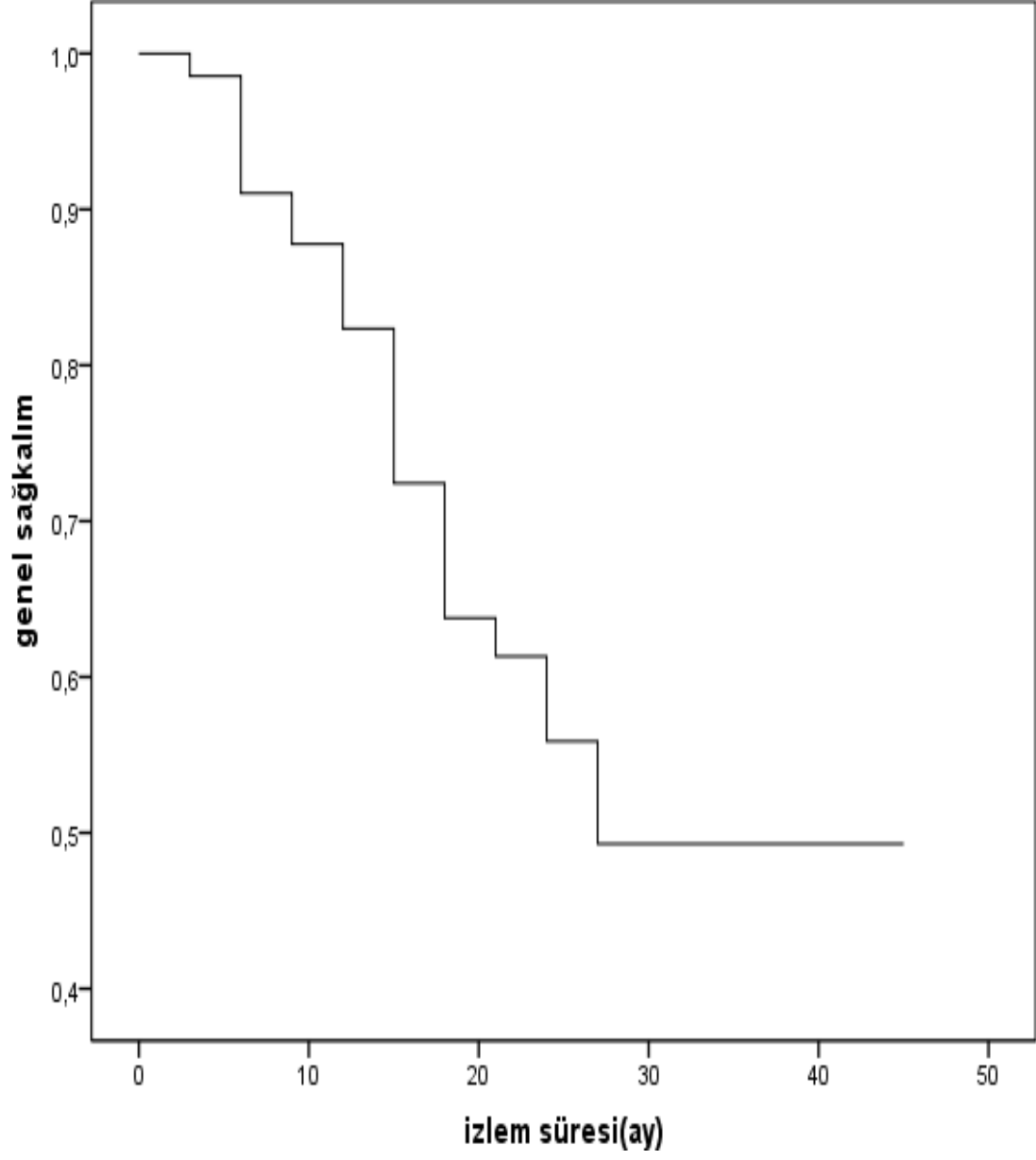
b)IGF-1R, 2+, 100X

c)IGF-1R, 3+, 100X

Şekil-11:IGF-1R'ın boyanması

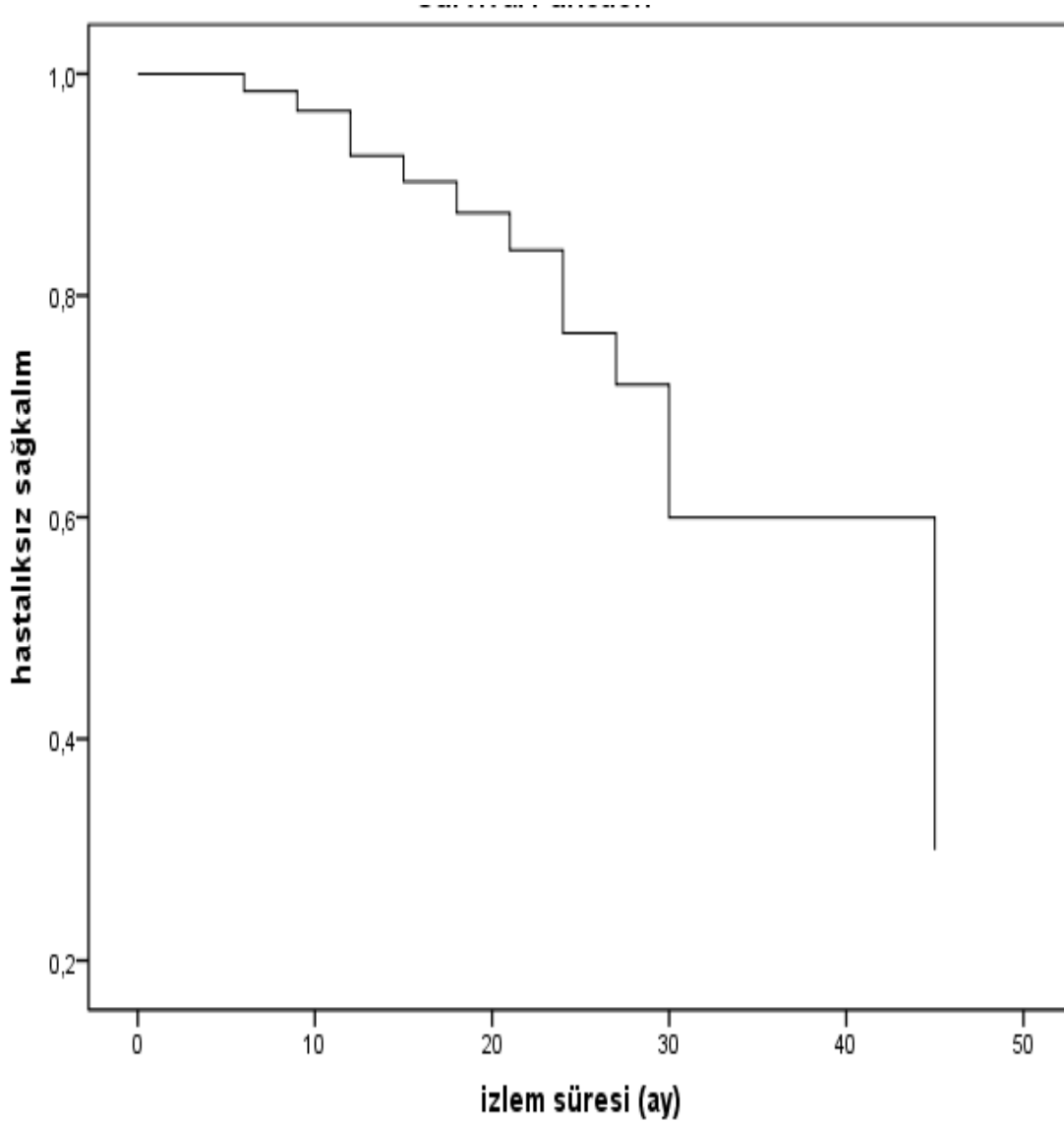
Hastalarda 1 yıllık sağ kalım %88, 2 yıllık sağ kalım %56 ve 3 yıllık sağ kalım %49 olarak bulundu. 1 yıllık hastaliksız sağ kalım %94, 2 yıllık hastaliksız sağ kalım %78 ve 3 yıllık hastaliksız sağ kalım %61 olarak bulundu. Tek değişkenli analizlerde; hastaları 65 yaş üzeri ve 65 yaş altı olarak ayırdığımızda yaşa göre sağkalım farkı olmadığı görüldü. Genel ve hastaliksız sağ kalım açısından cinsiyet, yaş, tümör yeri, cerrahi tipi ve çıkarılan lenf

nodu sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Şekil-12'de genel ve hastalısız sağkalım eğrileri görülmektedir.



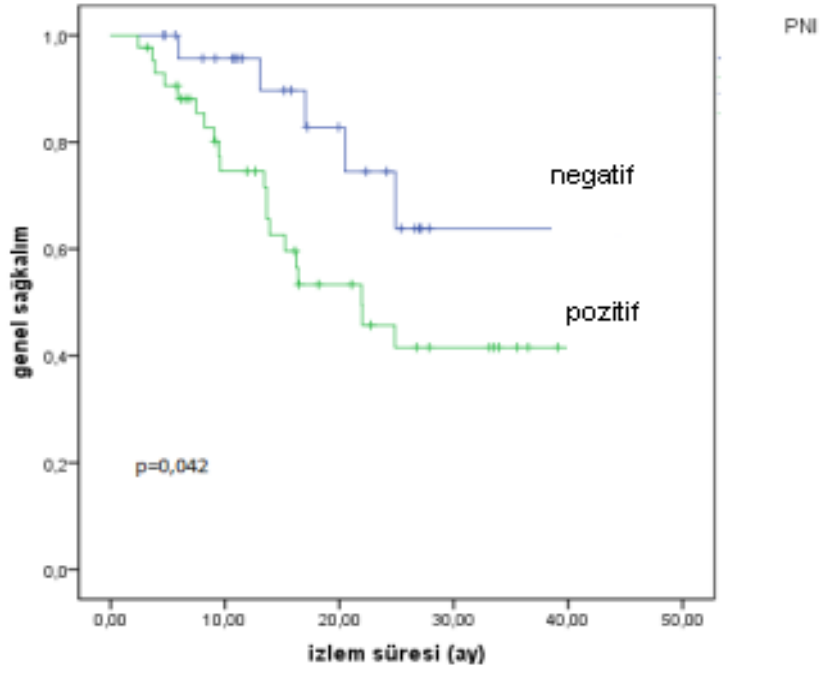
a)

b)

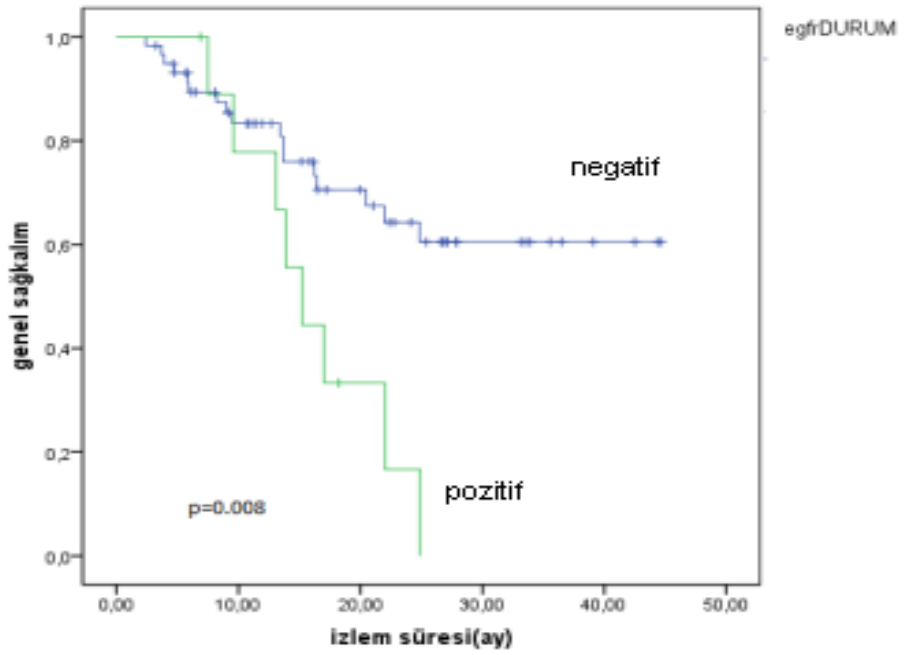


Şekil-12:a-Genel Sağkalım Eğrisi b-Hastaliksiz Sağkalım Eğrisi

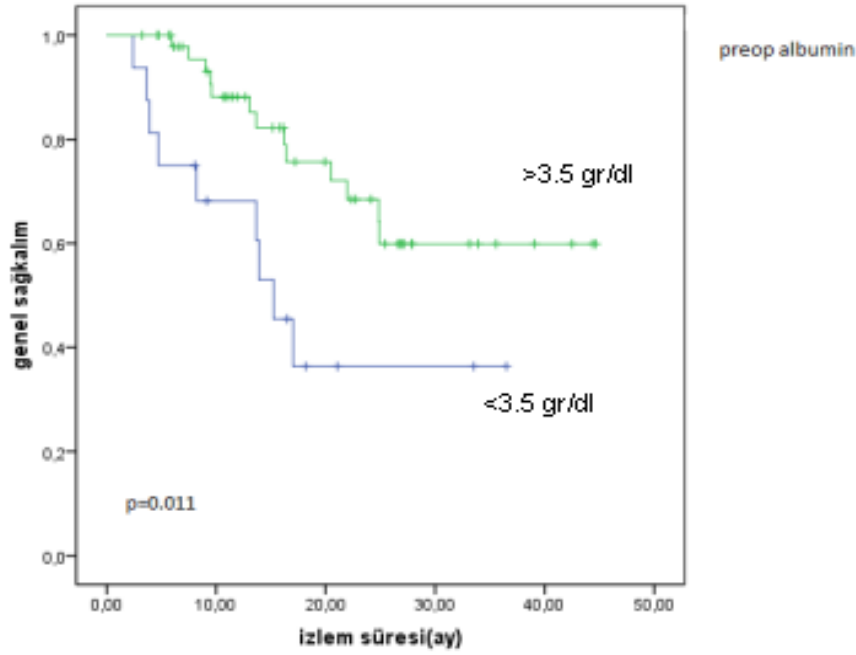
Hastaların operasyonda çıkarılan tümör çapı minimum 1cm, maksimum 16 cm, ortalaması 5.5cm olarak bulundu. Hastalar 8 cm altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Tümör çapına göre genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Genel sağkalım üzerinde perinöral invazyon, albumin değerinin 3.5 mg/dL'nin altında olması ve EGFR pozitifliğinin olumsuz etkili olduğu bulunmuştur. Perinöral invazyonu olanlarda sağ kalım 26.07 ay, olmayanlarda 34.9 ay (p:0.042) bulunmuştur. Hastalığın evresi sağkalımda etkili bulunmuştur. Albumin değeri 3.5 gr'dan düşük olan hastalarda sağ kalım 19.5 ay, 3.5 gr'dan yüksek olanlarda sağ kalım 33.2 ay olarak tespit edildi. (p:0.011) EGFR pozitif olanlarda sağ kalım 16.2 ay, olmayanlarda 32.1 ay olarak bulundu (p:0.008). HER2, IGF-1R ve PTEN sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



a)PNI ve genel sağkalım ilişkisi



b) EGFR ve genel sağkalım ilişkisi



c) Preoperatif albumin ve genel sağkalım ilişkisi

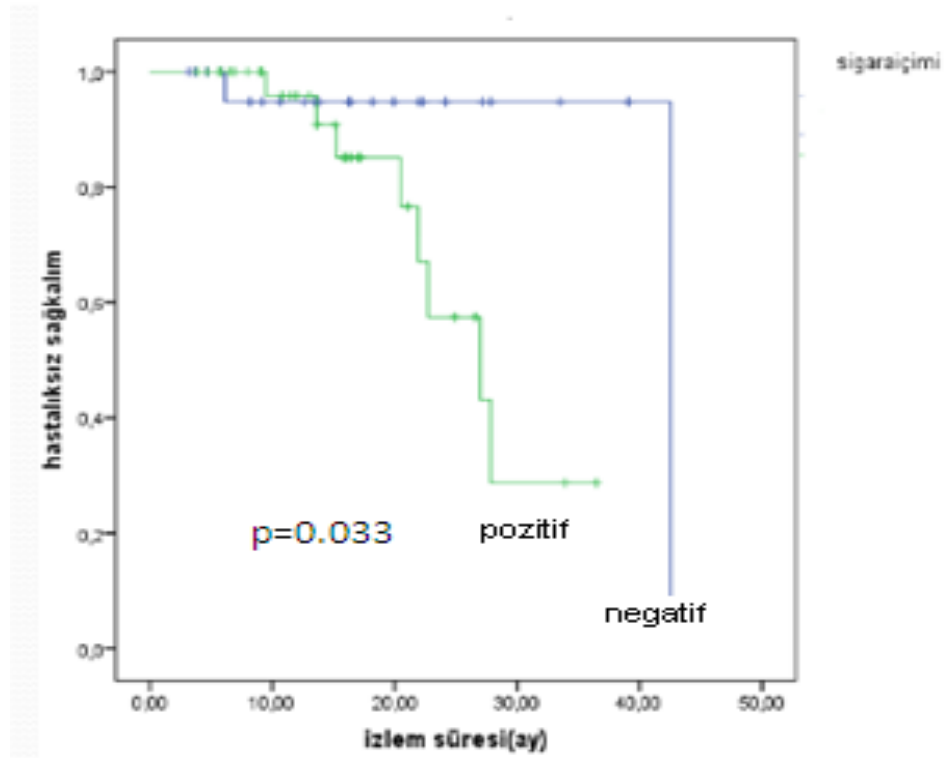
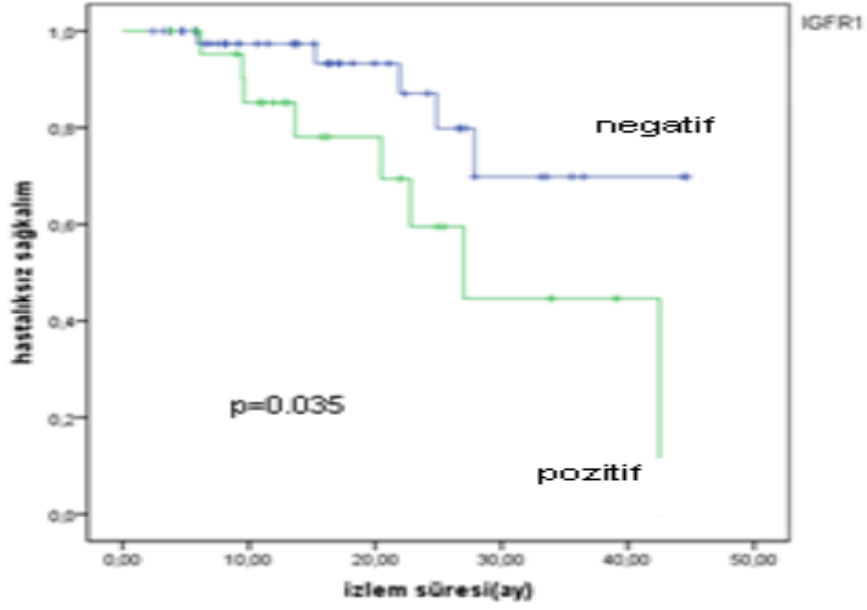
Şekil-13 (a,b,c) : Genel sağ kalımı etkileyen faktörler

Cox regresyon testine göre; çok değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine IGF -1R ve lenf nodu tutulumunun olumsuz etkili olduğu tespit edildi. (Tablo-10)

	p değeri	%95 güvenlik aralığı
HER2	.238	0.313-1.651
IGF-1R	.033	1.095-8.355
EGFR	.477	0.335-10.35
PTEN	.943	0.451-2.355
LENF NOD	.038	0.576-2.902
SİĞARA	.282	0.314-1.401

Tablo-10: Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

Hastaliksız sağ kalım açısından bakıldığında, IGF-1R ve sigara kullanımının istatistikî olarak anlamlı olduğu, ancak HER2, EGFR ve PTEN'in istatistikî anlamlılığı olmadığı bulunmuştur (şekil-14).



Şekil-14:a) IGF-1R ve hastaliksız sağkalım ilişkisi

b) Sigara içimi ve hastaliksız sağkalım ilişkisi

Cox regresyon testine göre; çok değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım üzerinde IGF-1R(+) liği ve EGFR (+) liğinin prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğu gözlemlendi (Tablo-11).

	p değeri	%95 güvenlik aralığı
--	----------	----------------------

HER2	.959	0.000-2.448
IGF-1R	.039	0.001-0.909
EGFR	.038	0.006-2.944
PTEN	.789	0.110-9.512
LENF NOD	.769	0.056-49.05
SİGARA	.694	0.000-5.688

Tablo-11: Hastalısız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

5. TARTIŞMA

Mide kanseri, her ne kadar insidansı azalma eğiliminde olsa da, yılda yaklaşık bir milyon yeni vaka gelişmesi ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada olması nedeni ile günümüzde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Tanı anında genellikle ileri evre olan mide kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları ancak %20 düzeyindedir (Gunderson L, 2012). Dolayısı ile mide kanserlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi, hastaların sağkalımlarının tahmin edilmesi ve hastaya en uygun stratejilerin belirlenmesi için çok önemlidir. Bunun için geçmişte klinikopatolojik, histokimyasal ve moleküler biyolojik parametrelere, prognostik değerlerinin anlaşılabilmesi için pek çok çalışma yapılmış ve halen de yapılmaya devam etmektedir.

Prognostik faktörlerin incelenmesinde sıklıkla retrospektif çalışmalar yapılarak; sağkalıma etki eden faktörler bulunmaya çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda 69 hastada yaş, tümör yerleşimi, cinsiyet, tümör çapının yanı sıra EGFR, HER-2, PTEN ve IGF-1R ekspresyonunun prognoz üzerine etkileri retrospektif olarak araştırılmıştır.

Yapılan tek değişkenli analizlerde yaş, tümör yerleşimi, cinsiyet, tümör çapının genel ve hastalısız sağkalım üzerine etkisi tespit edilmemiştir.

Yaş açısından bakıldığında literatürde çelişkiler olduğu görülmektedir. Saito ve arkadaşları (2006) ile Wang ve arkadaşları (2010); yaşlı hastalarda sınırlı lenf nodu diseksiyonunun yapılması ve kemoterapiyi daha az tolere etmeleri nedeni ile prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Bu görüşün aksine, Chang ve arkadaşları (2011) ve Zielinski ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmalarda 60 yaş altı ve üstü arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı bildirmişlerdir. Çalışmamızda da her iki çalışmaya benzer şekilde 60 yaş altı ve üstü arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Tümör çapı, ameliyat öncesi görüntüleme tekniklerini kullanarak veya rezeksiyon sonrası makroskopik materyalden kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir. Tümör büyüklüğü akciğer ve meme gibi pek çok hastalığın evrelemede kullanılmaktadır. Bununla beraber mide kanserinde tümör boyutunun prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar tümör çapının bağımsız prognostik faktör olduğunu savunmaktadırlar. Kunisaki ve arkadaşları, 10 cm den daha fazla tümör büyüklüğü varlığında, tümörün sıklıkla tüm mideyi tuttuğunu, andiferansiye olduğunu ve hastaların daha ileri evrede olduklarını göstermişler ve tümör çapının bağımsız prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (2008). Liu ve arkadaşları (2013), tümör büyüklüğü olarak 8 cm altı ve üstü olarak sınıflandırma yapmışlar ve tümör büyüklüğünün T4a evre mide kanserlerinde bağımsız prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Wang ve arkadaşları ise tümör büyüklüğüne

göre hastaları dört gruba ayırmışlar. <2 cm, 2-3 cm, 3-5 cm ve >5 cm olarak gruplanan hastalarda tümör çapının prognostik faktör olduğu ve lenf nodu tutulumu ve tümör invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (2008). Posteraro ve arkadaşları ise 4cm altı ve üstü olarak hastaları ayırmışlar ve tümör boyutunun genel ve hastaliksız sağkalım üzerine etkili olduğunu tespit etmişler (2014). Bu görüşün tersi olarak Yokoto ve arkadaşları ise hastaları <2 cm, 2-7 cm ve > 7 cm olarak üç gruba sınıflandırmışlar ve tümör büyüklüğünün prognostik önemi olmadığını; invazyon derinliği, lenf nodu metastaz durumu ve tümör lokalizasyonunun prognozu belirlemede önemi olduğunu göstermişlerdir (2002). Çalışmamızda da tümör çapı ≤ 8 cm ve > 8 cm olan hastalarda genel ve hastaliksız sağkalım üzerinde bir fark tespit edilmemiştir.

Tümör yerleşimine bakıldığında; çoğu çalışmalarda sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Çin'de 980 hasta üzerinde Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada distal yerleşimli olan hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (2010). Kunisaki ve arkadaşlarının (2008) Japonya'da yaptıkları 1215 hastalık çalışmada; distal ve orta kesimde yerleşmiş tümörlerin üst yerleşimli ve tüm mideyi tutan tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir. Calik ve arkadaşları da (2014), distal yerleşimli tümörlerin proksimal yerleşimli tümörlere göre daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bildiğimiz üzere, gastroözefagial bileşke tümörleri biyolojik davranış açısından distal yerleşimli tümörlere göre farklı davranmakta ve bu sonuç, prognozu kötü yönde etkilemektedir. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında ilişki tespit edemedik.

Mide kanserlerinde cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi erken evre hasta grubu (T1N0M0) dışında standart tedavi yaklaşımıdır. INT-0116 çalışmasında cerrahi sonrası (R0 rezeksiyon) bir kola gözlem, diğer kola 2. Kür KT ile eş zamanlı 45 Gy RT uygulandığında, RT uygulanan grupta sağkalımda artış olduğu tespit edilmiş. Radyoterapi kolunda ortalama sağkalım 35 ay, 3 yıllık sağkalım %50, gözlem kolunda ise ortalama sağkalım 26 ay, 3 yıllık sağkalım %41 olarak bulunmuştur. Lokal ve bölgesel başarısızlık kemoradyoterapi kolunda azalmıştır. Güncel standart tedavi yaklaşımının temelini bu çalışma oluşturmuştur. (MacDonald ve ark,2001). Amy ve arkadaşlarının yaptığı 120 hastalık çalışmada, 17 hastada yakın veya pozitif cerrahi sınır olduğu ve bu hastaların 11'nde lokal rekürrens geliştiği bildirilmiştir. Hastaliksız sağkalım, uzak metastazsız sağkalım cerrahi sınır negatif olan grupta daha iyi bulunmuştur (2011). Liang ve arkadaşları da, cerrahi sınır durumunun bağımsız prediktör faktör olduğu ve pozitif cerrahi sınır olan hastalarda prognozun daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (2014). Çevre normal

doku toleransları göz önüne alınarak standart RT dozuna (45 Gy) ek olarak nüks riski olan bölgeye ek dozlar verilebilmektedir. Kliniğimizde bu amaçla 20 hastaya ek doz (boost) uygulaması yapılarak 50.4 Gy RT uygulanmıştır. Ek doz uygulaması ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım farkı gözlenmemiştir. Nüks riski yüksek olan bu grup hastalarda diğer hastalarla benzer hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sağlanması ek RT dozunun bu hastalara katkı sağladığını göstermektedir. Daha fazla hasta sayısı olan çalışmalarla bu katkı araştırılmaya devam edilmelidir.

Bölgesel lenf nod tutulumu mide kanseri için bilinen en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Mide kanserlerinde Japon evreleme sisteminde lenf nodlarının anatomik lokalizasyonları göz önünde bulundurulmuştur (Lu JJ,2008). AJCC sınıflamasında ise lenf nod sayısına göre evreleme yapılmaktadır (Edge B ve ark, 2010). Mide kanserlerinde en az 15 lenf nod diseksiyonu yapılmalıdır. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu durumunda hastalar düşük veya yüksek evrelenmekte ve buda hastaların tedavi kararlarını ve dolayısı ile prognozlarını olumsuz olarak etkilemektedir. Folli ve arkadaşları (2001) ve Saito ve arkadaşları (2007), 3 ve ya 4 ten daha fazla lenf nodu tutulumunun olmasının bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Lazar ve arkadaşları, 5 yıllık sağkalım üzerinde lenf nod tutulumunun,,tümör invazyonunun ve TNM evresinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda çok değişkenli analizlerde lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerine olumsuz etkili olduğunu tespit ettik(p=0.038). Ancak aynı etki hastaliksız sağkalım üzerinde gözlenmedi.

Sigara içiminin, akciğer (Parsons A ve ark, 2010), karaciğer (Park SMve ark, 2006), kolon (Phipps Al ve ark,2011), prostat (Kenfield ve ark,2011) ve non hodgkin lenfoma da(Talamini ve ark, 2011) kötü prognoz ile ilişkili olduğu literatür de bildirilmektedir.

Sigara ve alkol tüketiminin mide kanserli hastalarda sağkalım oranlarına etkisi tartışmalıdır. Kanser gelişme ihtimali sigara içenlerde içmeyenlere göre 2.24 kez daha fazladır (Shin VY ve ark, 2005) Han ve arkadaşları (2013), evre 3-4 mide kanserli erkek hastalarda cerrahi sonrası sigara içiminin kötü sağkalım ve kanser rekürrensi ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak alkol tüketiminin sağkalım ve rekürrens ile ilişkisini gözlemlemediklerini belirtmişlerdir. Moy ve arkadaşları ise (2010), hem sigara içiminin hem de alkol tüketiminin mide kanseri gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Sigara içiminin tam etki mekanizması bilinmemekle beraber sigaranın invitro gastrik mukoza üzerine karsinojenik etkisi olduğu gösterilmiştir (Tayler ve ark, 1977) . Sigara 60'dan fazla karsinojen içermektedir (IARC,2004). Bu karsinojenler, DNA ya kovalent olarak bağlanır ve DNA'nın normal fonksiyonlarını değiştirerek kansere yol

açarlar. Lodeiras ve arkadaşları (2008), sigara kullanımının mide kanserleri için en önemli davranışsal risk faktörü olduğunu söylemişlerdir. Compos ve arkadaşları da (2006), sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Steevens ve arkadaşları ise, sigara ve alkol tüketiminin özefagial SCC, özefagus adenokarsinom, mide kardial adenokarsinom ve mide nonkardia adenokarsinom üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada alkol tüketimi sadece özefagial SCC ile ilişkili olarak bulunurken, sigara içiminin ise her dört gruba da etkili olduğu gösterilmiştir (2010). Çalışmamızda da alkol tüketiminin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi gözlenmedi. Ancak hastalıksız sağkalım üzerine sigara içiminin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Perinöral invazyonun (PNI) baş boyun, prostat, pankreas ve safra kesesi kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, PNI 'nun mide kanserlerindeki prognostik rolü tartışmalıdır. Duroker ve arkadaşları (2003), PNI'nun klasik prognostik faktörlere ek bir bilgi sağlamadığını belirtmiştir. Ancak bu görüşün aksine; Tianhang ve arkadaşları (2008) ile Selçukbiricik ve arkadaşları (2012); PNI pozitif mide kanserli hastalarda sağkalımı önemli ölçüde kısa tespit etmişlerdir. Bilici ve arkadaşları da (2010); PNI pozitif olanların medyan sağkalımlarının negatif olanlardan daha kısa olduğunu ve PNI'nun prognostik faktör olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda PNI küratif rezeksiyon sonrasında mide kanserlerinin rekürrensi için iyi bir prediktördür. Deng ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde (2014), PNI pozitifliğinin küratif rezeksiyon sonrası mide kanseri hastalarının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımını etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da PNI genel sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur. Perinöral invazyonu olanlarda sağ kalım 26.07 ay, olmayanlar da ise 34.9 ay (p:0.042) olarak tespit edildi. Ancak bu etki hastalıksız sağkalım üzerinde gözlenmedi.

Cerrahi öncesi serum albumin düzeylerinin prognoza etkisi araştırılmıştır.. Liu ve arkadaşları (2011) , 5 yıllık sağkalım oranlarını serum albumini normal olanlarda düşük olanlardan önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır. Operasyon öncesi serum albumin düzeyini sağkalımda bağımsız bir faktör olarak belirtmişlerdir. Crumley ve arkadaşları ise (2010), düşük albumin konsantrasyonunun mide kanserli hastalarda kötü sağkalımla ilişkili olduklarını bulmuşlardır. Ancak düşük albumin seviyesi ile sağkalım arasındaki ilişkinin sistemik inflamatuvar cevaba sekonder olduğunu göstermişlerdir. Serum albumin düzeyi ile ilgili olarak biz çalışmamızda operasyon öncesi albumin değeri 3.5 g/dl'den düşük olan

hastalarda sağ kalımı 19.5 ay, 3.5g/dl' den yüksek olanlarda sağ kalımı 33.2 ay olarak tespit ettik.

HER-2, bir transmembran tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 ileri meme kanserlerindeki gibi ileri gastroözefagial kanserlerde de %15-20 overekspresedir (Alicia FC ve ark,2012). Trastuzumab (HER-2 yi hedefleyen monoklonal antibody), HER-2 pozitif ileri ve erken meme kanserlerinde sağkalımı iyileştirmektedir. NSABP B31 çalışmasında, kemoterapi ve kemoterapiye trastuzumab eklenmesi karşılaştırılmış. Trastuzumab eklenen kolda, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları tek kemoterapi koluna göre daha iyi bulunmuştur (Romand ve ark, 2005). Aynı şekilde HER-2 pozitif ileri mide kanserlerindeki etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçtaki çalışmalar gastrik kanserde prognoz üzerine negatif etkili olduğunu ileri sürmekle beraber, daha sonraki çalışmalarda prognoz üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. HER-2 pozitifliği çeşitli oranlarda raporlanmasına rağmen gastrik karsinomla karşılaştırıldığında gastroözefagial bileşke kanserlerinde daha yüksek oranda tespit edilmiştir (Moelans CB,2011). Ayrıca, intestinal tipte miks ve diffuz tipte daha çok tespit edilmiştir. Literatürde HER-2 pozitifliği %7.69-21.7 arasında bildirilmektedir (Ieni A,2013). ToGA çalışmasında (Bang YJ ve ark,2010), ileri evre HER-2 pozitif gastrik ve gastroözefagial kanserlerde trastuzumabın etkisi araştırılmıştır. Bang ve arkadaşlarının yaptıkları bu faz III çalışmada, bir kola sadece kemoterapi (cisplatin+ 5FU/kapesitabin) diğer kola ise KT+ trastuzumab uygulanmış hastalarda ortalama sağkalımın sırası ile, 11.1 aya karşılık 13.8 ay olduğunu bildirmişlerdir. Progresyonsuz sağkalımın da trastuzumab eklenmesi ile arttığı ancak toksisitenin artmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışma trastuzumab eklenmesini gastrik ve gastroözefagial tümörlerde yeni standart bir opsiyon olarak düşünülebileceğini belirtmiştir. Çin'de Shen ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çok merkezli faz III çalışmada da, ToGA çalışmasını destekler şekilde kemoterapiye transtuzumabın eklenmesinin iyi tolere edildiği ve Çinli hastalarda sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir. Lapatinib ise hem HER-2 hem de EGFR yi etkileyen dual bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bang ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz III TYTAN çalışmasında (2012), paklitaksel ve paklitaksele lapatinib eklenmesi karşılaştırılmış. Lapatinibin etkisi HER2 3(+) mide kanserli subgrupta gösterilmesine rağmen bu çalışmanın genel sağkalım iyileşmesine katkısının olmadığı bildirilmiştir. Hecht ve arkadaşlarının ASCO 2013'te sonuçlarını açıkladığı LOGIC çalışmasında kapesitabin ve oxaliplatine lapatinib eklenmesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da, HER2 (+) mide kanserli hastalarda lapatinib kullanması ile ilgili bir katkı görülmediği bildirilmiştir. Ancak, Asyalı ve 60 yaş altı

hastalar da sağkalımın anlamlı derecede iyi olduğu bildirilmiştir (Hecht JR ve ark,2013). Ieni ve arkadaşları (2013), HER-2 overekspresyonunun, yüksek grad, ileri evre ve yüksek Ki67 değerleri ile önemli ölçüde ilgili olduğunu göstermişlerdir. Ramon ve arkadaşları (2013), overekspresyonunun mide kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Masanori ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışmada; EGFR pozitifliğini %9 ve HER-2 pozitifliğini ise %13.6 olarak bulmuşlardır. Genel ve relapssız sağkalım oranları EGFR pozitif olan hastalarda EGFR negatif olan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu gözlediklerini bildirmişlerdir. Ancak, HER-2 pozitif ve negatif grup arasında genel ve hastalıksız sağkalım farkının gözlenmediğini bildirmişlerdir. Masorini ve arkadaşları, evre II-III mide kanserli hastalarda EGFR'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gözlediklerini ancak HER-2'nin prognoza etkili olmadığını bildirmişlerdir. Doventas ve arkadaşları da (2012), cerb-b2 ile genel sağkalım arasında bir korelasyon gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Çalışmamızdaki hasta grubunda HER-2 pozitifliği %13 idi ve HER- 2 değerlerinin hastalarımızın prognozuna olumlu veya olumsuz bir katkısını gözlemedik.

EGFR bir hücre membran tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR aktivasyonu intrasellüler tirozin kinaz aktivasyonuna yol açar ve böylece intrasellüler sinyal yolu başlar. Bu sinyal yolları temel olarak hücre proliferasyonun düzenlenmesi, anjiogenesis, invazyon, migrasyon, metastaz ve apoptoz ile ilişkilidir (Troini T ve ark, 2012). EGFR overekspresyonu akciğer, meme, kolon ve gastrik kanserler gibi pek çok malignenside etkili bulunmuştur. EGFR overekspresyonu farklı çalışmalarda %5-25 oranında tespit edilmiştir (Kim JW ve ark,2008). EGFR nin mide kanserlerindeki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kısa sağkalım, daha ileri tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilgili bulunurken bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir. Kim ve arkadaşları (2009) ve Aydın ve arkadaşları (2014), adjuvan kemoterapi alan mide kanserli hastalarda EGFR ekspresyonu ile genel sağkalımın iyileşmesi arasında bir korelasyon tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Liu ve arkadaşları (2013) EGFR'nin pozitif ekspresyonunun mide kanserli hastalarda kötü sağkalımla ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Matsuraba ve arkadaşları (2008), EGFR ekspresyonunun mide kanserli hastalarda sağkalımla ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Atmaca ve arkadaşlarının (2012) 357 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise medyan sağkalımın EGFR pozitif ve negatif olanlar arasında benzer olduğu ve EGFR pozitifliğinin metastatik mide ve gastroözefagial kanserlerde prognostik olmadığını bildirmişlerdir. İnokuci va arkadaşları (2011), EGFR ekspresyonunun uzak metastaz ve gastrik kanser rekürrensi ile önemli ölçüde ilgili olduğunu göstermişlerdir. EGFR

ekspresyonun tümör progresyonu ile önemli ölçüde ilgili olmasına rağmen bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Chen ve arkadaşları (2013) ise, EGFR ve HER2'nin mide kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğunu ve yüksek seviyelerinin genel sağkalımın muhtemelen azalması ile ilgili olduğunu bulmuşlardır. Gao ve arkadaşları (2013), EGFR pozitifliğinin tümör büyüklüğü, diferansiasyon, invazyon derinliği, TNM evresi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Genel sağkalımın EGFR pozitif olan hastalarda EGFR negatif olan hastalardan önemli ölçüde düşük olduğunu gözlediklerini bildirmişlerdir. Oh ve arkadaşları da (2013), HER2 nin bağımsız prognostik faktör olmadığı ancak EGFR'nin operabl mide kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

EGFR hedefli ajanlar cetuximab, panitumumab ve lapatinib ile ilgili çalışmalar mide kanserlerinde devam etmektedir. Lordick ve arkadaşlarının yapmış oldukları Faz III randomize çalışmada (EXPAND) unrezektabl ve ya metastatik mide kanseri ve ya özefago-gastrik bileşke tümörlü 904 hastada, cetuximab+capecitabin+cisplatin ile capecitabin+cisplatin kemoterapi protokolleri karşılaştırılmıştır. Medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım capecitabin kolunda 4.4 ay ve 9.4 ay bulunurken, cetuximab eklenen kolda ise 5.6 ve 10.7 ay olarak bulduklarını ve ileri evre mide kanserlerinde ilk basamak tedavide capecitabin ve cisplatine cetuximab eklenmesinin hastaliksız ve genel sağkalım açısından ek katkı sağlamadığını bildirmişlerdir ($p=0.3158$ ve $p=0.9547$). ileri evre mide kanserlerinde epirubisin, oxaliplatin ve capecitabin (EOC) ve bunlara panitumumab eklenerek yapılan çok merkezli çalışmada (REAL-3) kemoterapiye panitumumab eklenen kolda genel sağkalımın daha kötü olduğunu gözlediklerini bildirmişlerdir (Waddell ve ark, 2012). EGFR inhibitörü olan erlotinib ve gefitinibin mide kanserlerinde tümör cevabının olmadığı bildirilmektedir (Kim JG,2013). Mide ve gastroözefagial kanserlerde EGFR inhibisyonunun sağlanmasının kliniğe yansımadağı rapor edilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızda EGFR pozitifliğini %14.5 olarak tespit ettik. Genel sağkalım üzerine EGFR (+)'liğinin olumsuz etkisi olduğunu gördük. EGFR(+) olgularda medyan sağkalım 16.2 ay, EGFR(-) olgularda medyan sağkalımın 32.1 ay olduğunu gözlemledik. ($p=0.008$). Hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında ise; çok değişkenli analizlerde EGFR (+)'liğinin prognoz üzerine olumsuz etkisi tespit ettik. PTEN, 10.kromozomda yerleşmiş bir tümör supresyon genidir. PTEN, hücre siklus progresyonu, apoptoz, migrasyon, metabolizma, transkripsiyon ve translasyonu etkiler. Aynı zamanda PTEN metastazı ve invazyonu inhibe eder (Li Y,2013). PTEN'in genetik inaktivasyonu sıklıkla farklı kanser türlerinde tespit edilir. Glioblastom, endometrial

karsinom, cilt, prostat ve meme kanserlerinde görülebilir. Mide kanserlerinde PTEN mutasyonu oldukça nadir olmasına rağmen heterozigotluğun kaybı (loss of heterozygosity=LOS) oldukça sıktır. LOH oranı, ileri evre mide kanserlerinde erken evre mide kanserlerine göre oldukça yüksektir. (%63-%18) ve aynı zamanda kötü diferansiye tümörlerde iyi diferansiye mide kanserlerine göre önemli ölçüde yüksektir (%69-%29) (Xu WT ve ark,2014). Bazı çalışmalarda PTEN'in LOH durumunu kemoterapi sensitivitesini etkileyebileceği ve böylece mide kanserli hastalarda prognozu da etkileyebileceği gösterilmiştir (Oki E ve ark,2006 ve Chong ML ve ark,2013). PTEN ekspresyonunun azalması ve kaybının mide kanserindeki rolü açık değildir. Zhu ve arkadaşları (2013); stoplazmik PTEN kaybının karsinomlu dokuda çevre nonneoplastik dokuya göre önemli ölçüde sık olduğunu belirtmişlerdir (%62-%5). Stoplazmik PTEN kaybı; histolojik evre ile pozitif olarak ilişkili idi. Total PTEN kaybı ise AJCC evresi ile ilişkili idi. Ancak PTEN ekspresyonu genel sağkalım ve 3 yıllık sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili bulunmadığı bildirilmektedir. Deng ve arkadaşları (2006) PTEN ekspresyonunun sağkalımla ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bai ve arkadaşları (2007), nükleer PTEN ekspresyonlu hastalarda daha iyi sağkalım tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Yang ve arkadaşları (2003) ve Zheng ve arkadaşları (2003), PTEN ekspresyonunu araştırmışlar ve PTEN ekspresyonunun mide kanserinin ilerleyen evreleri ile dereceli olarak azaldığını bulmuşlardır. PTEN ekspresyonu; lenf nodu pozitif veya ileri evre mide kanserlerinde, lenf nodu negatif veya erken evre mide kanserlerindeki önemli ölçüde düşük olduğu ve aynı zamanda diffuz tip kanserlerde intestinal tipten daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar PTEN ekspresyonunun yokluğu veya azalmasının mide kanser progresyonunda etkili olduğunu ve PTEN seviyelerinin mide kanserinin patolojik evresini göstermede bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Li ve arkadaşları (2013), düşük PTEN ekspresyonunun, uzak metastaz ve ileri klinik evre ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Ancak PTEN kaybının mide kanserinde prognoza etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda mide kanserli hastalarda PTEN in sağkalım ve prognoz üzerine etkisinin olmadığını gözlemledik.

IGF-1R, bir hücre membran reseptörüdür ve IGF 1 ve 2'nin bağlanması ile aktive olur. IGF1'in yüksek serum konsantrasyonları meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanserleri ile ilişkilidir. IGF1,büyüme hormonunun etkilerinin major medyatörüdür. Böylece, hücre proliferasyon ve diferansiasyonunu etkileyerek apoptozun güçlü inhibisyonunu sağlar. IGF1 etkilerini IGF-1R üzerinden yapar (Cakravati A ve ark,2002). IGF-1R ekspresyonu ve sonuçlar arasındaki ilişki meme kanseri ve diğer solid tümörlerde belirtilmiştir ancak

mide kanserinde iyi anlaşılammıştır (Matsuraba ve ark,2008). IGF/ IGF-1R disregulasyonu çeşitli tümörlerin büyümesinde etkili bulunmuştur. Son çalışmalar, IGF 1'in yüksek seviyelerinin bazı kanserlerin gelişme riskini artırmakta olduğunu göstermiştir (Örneğin; kolon kanserlerinde) (Li ve ark,2011). IGF-1R, malign transformasyon da önemlidir. IGF ve IGF-1R seviyeleri gastrointestinal kanserlerde artmıştır. Eksojen IGF mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder ve IGF-1R blokajı tümör gelişimini inhibe eder (Pavelic ve ark, 2003). Ayrıca IGF-1R sinyalleri, adezyon, migrasyon, invazyon ve metastazın kontrolü yolu ile tümör yayılımında önemlidir. IGF-1R blokajı, mide kanserinde VEGF blokajı yaparak tümör neovaskülarizasyonunu azaltır. Matsuraba ve arkadaşları(2008), IGF-1R ve EGFR'nin düşük ekspresyonunu önemli ölçüde genel sağkalıma olumlu yönde katkı sağladığını gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Matsuraba ve arkadaşları (2010), HER2 ve IGF-1R ekspresyonun intestinal tipte diffuz tipten daha yaygın olduğunu ve bu protein ekspresyonlarının tümör cevabı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. IGF-1R'in membranöz ko-ekspresyonu kötü sağkalım için önemli bir belirteçtir. Matsuraba ve arkadaşları (2008), IGF-1R pozitifliğini %77, EGFR pozitifliğini %63 ve HER-2 pozitifliğini %18 olarak bulmuşlardır. IGF-1R pozitif tümörlerde sağkalımın daha kötü olduğu ancak EGFR ve HER2 pozitif tümörlerin genel sağkalımla ilişkisinin olmadığını göstermişler. Geçen birkaç yılda; anti IGF-1R ilaçlarının geliştirilmesine yönelik çabalar mevcuttur. IGF-1R ekspresyonu, ileri mide kanserli hastalarda, kötü performans durumu ve diffuz tip kanserde kötü sağkalımın önemli bir belirteçidir. IGF-1R ekspresyonu aynı zamanda antiEGFR ve antiHER-2 terapilerine direnç ile ilişkilidir (Lu Y ve ark,2001). Çalışmamızda, IGF-1R pozitifliğini %33.3 olarak tespit ettik. Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde IGF-1R'ın prognozu olumsuz olarak etkilediğini gözlemledik. Hastalısız sağkalımda ise hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde, IGF-1R'ın olumsuz etkisini gözlemledik.

Sonuç olarak; mide kanserli hastalarda bilinen prognostik faktörlerin dışında yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önem taşımaktadır. Teknolojinin de ilerlemesi ile yeni moleküler belirteçler, rutinde kullanılabilir hale gelecektir. Böylece, hastaların prognozunu önceden tahmin ederek daha kompleks tedaviler verilebilmesi ve sağkalımlarının artırılması sağlanacaktır.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmada mide kanserindeki prognostik faktörlerin tespit edilmesi ve EGFR, PTEN, HER-2 ve IGF-1R'ın prognostik önemini tespit etmek amaçlanmıştır. Bu amaçla 69 adjuvan kemoradyoterapi alan hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

2. Hastalarda 1 yıllık sağ kalım %88, 2 yıllık sağ kalım %56 ve 3 yıllık sağ kalım %49 olarak bulunmuştur. 1 yıllık hastaliksız sağ kalım %94, 2 yıllık hastaliksız sağ kalım %78 ve 3 yıllık hastaliksız sağ kalım %61 olarak bulundu

3. HER-2 hastalarımızın %87'sinde negatif, %13 pozitif; EGFR %85.5'inde negatif, %14.5'inde pozitif; IGF-1R %66.7'sinde negatif, %33.3'ünde pozitif ve PTEN %34.8'inde negatif, %65.2'sinde pozitif olarak bulunmuştur.

4. 65 yaş üzeri ve 65 yaş altı olarak ayırdığımızda yaşa göre sağkalım farkı olmadığı görüldü.

5. Genel ve hastaliksız sağ kalım açısından cinsiyet, yaş, tümör yeri, cerrahi tipi ve çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı

6. Tümör çapına göre genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

7. Genel sağ kalım üzerinde perinöral invazyon, albumin değerinin 3.5 g/dL'nin altında olması ve EGFR pozitifliğinin olumsuz etkili olduğu bulunmuştur HER2, IGF-1R ve PTEN'in sağkalım üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisinin olmadığı gözlemlendi.

8. Çok değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine IGF 1R ve lenf nodu tutulumunun olumsuz etkili olduğu tespit edildi.

9. Hastaliksız sağ kalım açısından bakıldığında, IGF-1R ve sigara kullanımının istatistiki olarak anlamlı olduğu, ancak HER-2, EGFR ve PTEN'in istatistiki anlamlılığı olmadığı gözlemlendi.

10. Çok değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım üzerinde IGF 1R(+)'liği ve EGFR (+)'liğinin prognoza olumsuz etkisi gözlemlendi

KAYNAKLAR

Advance Access publication June 3, 2009. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via blocking production of matrilysin. *Carcinogenesis* vol 30no. 8 pp.1305-1313, 2009.

Alicia F.C, Okines and David Cunningham. Trastuzumab: a novel standart option for patients with HER-2 positive advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Ther Adv Gastroenterol* (2012) :5(5) 301-308.

Atmaca A,Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Wirtz R, Altmannsberger HM, et al. The prognostic impact of epidermal growth factor receptor in patients with metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* 2012, 12:524.

Aydın K, Okutur SK, Bozkurt M,Türkmen I, Namal E, Pılandı K, et al. Effect of epidermal growth factor receptor status on the outcomes of patients with metastatic gastric cancer: A pilot study. 2014, *Oncology letters* 7:255-259.

Bai Z, Ye Y, Chen D,Shen D, Xu F, Cui Z, et al. Homeoprotein Cdx2 and nuclear PTEN expression profiles are related to gastric cancer prognosis. *APMIS* 2007; 115(12):1383-1390.

Bang Y. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* 2012 (suppl 34):11.

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ;ToGA Trial Investigators: Transtuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.2010.*Lancet* 376: 687-697.

Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Kefeli U,Yildirim E, Yavuzer D,et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(8): 2037-44.

Cakravarti A, Loeffler JS, Dyson NJ. Insülin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3-kinase signaling. *Cancer Res*.2002;62(1):200-4.

Calik M, Calik I, Demirci E, Altun E, Gundogdu B, Sipal S, et al. Goseki grade and tumour location influence survival of patients with gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1429-34

Chang AT, Ng WT, Law AL, Ku KM, Lee MC, Lee AW. Adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer: a 10-year experience. *Gastric Cancer.* 2011; 14(1):63-71.

Chen C, Yang JM, Hu TT, Xu TJ, Yan G, Hu SL, et al. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2013; 44(5):380-9.

Chong ML, Loh M, Thakkar B, Pang B, Iacopetta B, Soong R. Phosphatidylinositol-3-kinase pathway aberrations in gastric and colorectal cancer: Meta-analysis, co occurrence and ethnic variation. *Int J Cancer,* 2013, 134,1232-8. Colombia. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5772-9.

Compos F, Corrasquilla G, Koriyoma C, Serra M, Carrascal E, Itoh T, Nomoto M, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, *World J Gastroenterol,* 2006;12(36):5572-9.

Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, McMillan DC. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* 2010; 34(10); 2393-8.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.

de Mello RA, Marques AM, Araujo A. HER2 therapies and gastric cancer: A step forward. *World J Gastroenterol* 2013;19(37): 6165-6169.

Doventas A, Bilici A, Demirell F, Ersoy G, Turna H, Doventas Y. Prognostic significance of CD44 and c-erb-B2 protein overexpression in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2012;59(119); 2196-201.

Deng H, Wu RL, Zhou HY, et al. Significance of Survivin and PTEN expression in full lymph node- examined gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12: 1013-1017, 2006.

Deng J, You Q, Gao Y, Yu Q, Zhao P, Zheng Y, et al. Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(2):e88907.

Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of preneural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. 2003. *Surg Today,* 33; 95-100.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7). New York, NY: Springer; 2010.

Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, et al, Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). 2001, Jpn J Clin Oncol: 495-49.

Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, Ma W, Chang ZW, Zhang MZ. Relation between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features. Asian Pac J Trop Med. 2013;6(4):260-4.

Gunderson L, Tepper J. Clinical Radiation Oncology 3. Edition 2012

Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of Radiation Oncology. 5th ed. (2008)

Han MA, Kim YW, Choi J, Oh MG, Kim CG, Lee JY, et al. Association of smoking history with cancer recurrence and survival in stage III-IV male gastric cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 : 22(10); 1805-12.

Hecht JR, Bang Y, Qin S, Chung H, Xu J, Park J, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2 positive advanced or metastatic gastric, esophageal or gastroesophageal adenocarcinoma: The TRIO-013/LOGIC Trial. J Clin Oncol 2013(Suppl 31).

Hoffmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008. 52(7):797-805.

Hong L, Han Y, Yang J, Zhang H, Jin Y, Brain L, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with gastric cancer: a meta-analysis. Gene, 2013 Oct 15; 529(1):69-72.

IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004. 83:1-1438.

Ieni A, Barressi V, Giuffrè G, Caruso RA, Lanzafame S, Villari L, et al. HER 2 status in advanced gastric carcinoma: A retrospective multicentric analysis from Sicily. Oncology Letters 6: 1591-1594. 2013.

Inokuchi M, Murayama T, Hayashi M, Takagi Y, Kato K, Enjoji K, et al. Prognostic value of co-expression of STAT3, mTOR and EGFR in gastric cancer. Exp Ther Med. 2011; 2(2):251-256.

Jong Gwang Kim. Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 149-155.

Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011;305: 2548-55.

Kim JS, Kim MA, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Im SA, et al. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival. *Br J Cancer* 2009, 10:732-738.

Kim JW, Kim HP, Im SA, Kang S, Hur HS, Yoon YK, et al. The growth inhibitory effect of lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase, in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2008;272(2):296-306.

Kreys GJ. Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Dig Dis* 2010,28:600-603.

Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, et al. Tumor Diameter as a prognostic factor in patients with Gastric Cancer. *Ann of Surg Oncol* 2008; 15: 1959-1967.

Ladeiras-Lopez R, Pereira AK, Noqueria A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19(7), 689-70.

Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Min Y, Ohashi H, Ii M, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Blockade Reduces Tumor Angiogenesis and Enhances the Effects of Bevacizumab for a Human Gastric Cancer Cell Line, MKN45. *Cancer*.2011; 117(149):3135-47.

Li Y, Cui J, Zhang CH, Yang DJ, Chen JH, Zan WH, et al. High-expression of DJ-1 and Loss of PTEN Associated with Tumor Metastases and Correlated with Poor Prognosis of Gastric Carcinoma. *Int. J. Med. Sci.* 2013. 10(12):1689-97.

Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35(5):4849-58.

Liang Y, Ding X, Wang X, Wang B, Deng J, Zhang L, et al. Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients. *ANZ J Surg*, 2014 .

Liu HG, Liang H, Deny JY, Wang L, Liang YX, Jiao XG. The prognostic analyses of tumor size in T4a stage gastric cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2013; 51(3):230-4.

Liu N, Liang H, Zhang RP, Pan Y, Ke B, Zhao JZ, et al. Prognostic Significance of preoperative serum albumin level in patients with gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2011; 14 (2): 100-3.

Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet oncology*. 2013;14(6):490-9.

Lu J. J, Brady L.W. *Radiation Oncology An Evidence- Based Approach*. Berlin. Springer.2008.

Lu JJ, Brady LW. *Decision Making in Radiation Oncology*. Berlin. Springer.2011.

Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-1 receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst*. 2001 ; 93(24):1852-7.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.

Masorini T, Koji K, Atsushi O, Wataru I, Issei K, Shinichi S, et al. Impact of Expression of Human Epidermal Growth Factor Receptors EGFR and ERBB2 on Survival in Stage II/III Gastric cancer. *Clinic Cancer Res*. 2012: 18(21):5992-6000.

Maturaba J, Yamada Y, Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Kato K, et al. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res*.2008. 14(10):3022-9.

Maturaba J, Yamada Y, Nakajima TE, Kato K, Shirao K, Shimada Y, et al. Clinical significance of insulin-like growth factor type 1 receptor and epidermal growth factor receptor in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*, 2008;74(1- 2):76-83.

Maturaba J, Hirashima Y, Yamada Y. Impact of HER2, EGFR, IGF-1R and VEGFR expressions on the outcome of chemotherapy for advanced gastric cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 2010, 37(8): 1489-96.

Moelans CB, Milne AN, Morsink FH, Offerhaus GJ, van Diest PJ. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cell Oncol* 34: 89-95. 2011.

Montemurro F, Scaltriti M. Biomarkers of drugs targeting HER-family signalling in cancer. *J Pathol* 2014; 232(2);219-229.

Moy MK, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(9); 2287-2297.

Oh HS, Eom DW, Kang GH, Ahn YC, Lee SJ, Kim JH, et al. Prognostic implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. *Gastric cancer* 2013 .

Oki E, Kakeji Y, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, et al. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphatase and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:814-8.

Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5017-24.

Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:b5569.

Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med*. 1991; 325:1127-31.

Pavelic K, Kolak T, Kapitanovic S, Radosevic S, Spaventi S, Kruslin B, et al. Gastric cancer: the role of insulin-like growth factor 2 (IGF 2) and its receptors (IGF 1R and IGF2R). *J Pathol* 2003; 201(3), 430-8.

Phipps AI, Baron J, Newcomb PA. Prediagnostic smoking history, alcohol consumption and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry. *Cancer* 2011; 117: 4948-57.

Posteraro B, Persiani R, Dall'Armi V, Biondi A, Arzani D, Sicoli F, et al. Prognostic factors and outcomes in Italian patients undergoing curative gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(3):345-51.

Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Videtic GM, Saxton JP, et al. A phase II study of perioperative concurrent chemotherapy, gefitinib, and hyperfractionated radiation followed by maintenance gefitinib in locally advanced esophagus and gastroesophageal junction cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:229-235

Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Van CutsumE, Ohtsu A,Doi T,et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol*.2006;24:4309-4316.

Romand EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Gever CE Jr, Davidson NE,et al.Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84. .

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü) 2004-2006 yılları kanser insidansı

Saito H, Fukumoto Y, Osaki T,Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. 2007,*Ann Surg Oncol* 14: 1688-1693.

Saito H, Osaki T, Murakami D,Sakamoto T, Kanaji S,Tatebe S,et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer (J).*ANI J Surg*, 2006, 76(6): 458-461.

Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, MiyataY, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2- positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for gastric cancer (ToGA) study. *Gastric cancer*,2012. 15(3):313-22.

Selçukbiricik F, Tural D, Büyükünäl E, Serdengeçti S. Perineural invasion independent prognostic factors in patients with gastric cancer undergoing curative resection. *Asian Pasific J Cancer Prev*,2012,13(7);3149-3152.

Shen L, Xu JM, Feng FY, Jiao SC, Wang LW, Li J, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a Phase III, multi-center, randomized controlled trial, Chinese subreport. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2013.35(4):295-300.

Shin VY, Cho CH. Nicotine and Gastric Cancer. *Alcohol* 35(2005): 259-264

Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59(1):39-48

Talamini R, Polosel J, Spina M,Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, et al. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non- Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 122:1624-9.

T ayler R, Piper DW. The carcinogenic effect of cigarette smoke. The effect of cigarette smoke on human gastric mucosal cells in organ culture. *Cancer* 1977; 39(6): 2520-3.

Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008; 1263-7.

Troini T, Martinelli E, Capasso A, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, et al. Targeting EGFR in pancreatic cancer treatment. *Curr Drug Targets.* 2012; 13(6): 802- 10.

Waddell TS, Chau L, Barbachona Y. A randomized multicenter trial epirubicin, oxaliplatin and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL-3). *J Clin Oncol* 2012; 30.

Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patient with gastric cancer after surgical resection. *Chinese J of Cancer* 2010; 29: 923-930

Wang YK., Gao CF, Yun T, Chen Z, Zhang XW, Lv XX, et al. Assessment of ERBB2 and EGFR gene amplification and protein expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Moleküler cytogenetics.* 2011; 4(1):14.

Wang Xi, Wan Fei, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ.. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. *J of surg Oncol* 2008; 97: 236- 240

Xu WT, Yang Z, Lu NH. Roles of PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) in Gastric Cancer Development and Progression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(1), 17-24

Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, et al. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. 2003, *World J Gastroenterol*, 9, 35-9.

Yang Z, Yuan XG, Chen J, Luo SW, Luo ZJ, Lu NH. Reduced expression of PTEN and increased PTEN phosphorylation at residue Ser 380 in gastric cancer tissues: a novel mechanism of PTEN inactivation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013; 37(1):72-9.

Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3673- 7

Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB- 2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991 Feb 1; 51(3): 1034-1038.

Youichi K., Kazahiro M., Masaki S., Hiroshi B., Yoshikazu O., Toshiya T., et al. Design and synthesis of pyrrolo(3,2-d)pyrimidine HER2/EGFR dual inhibitors: Improvement of the physicochemical and pharmacokinetic profiles for potent in vivo anti-tumor efficacy. *Biorganic-Medicinal chemistry*, 2012. 20(20):6171-80.

Zheng HC, Chen Y, Kuang LG, Yang L, Li JY, Wu DY, et al. Expression of PTEN encoding product in different stages of carcinogenesis and progression of Gastric carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2003 Jan; 25(1):13-6.

Zhu X, Qin X, Fei M, Hou W, Greshock J, Bachman KE, et al. Loss and reduced expression of PTEN correlate with advanced-stage gastric carcinoma. *Experimental and therapeutic medicine* 5: 57-64,2013.

Zielinski J, Jaworski R, Kabata P, Kruszewski WJ, Jaskiewicz J. Gastric cancer in Poland-clinical characteristics and results of surgery. *Dig Surg*.2010; 27(5):409- 16.